



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Trabalho Final - Mestrado Integrado em Medicina

Alterações aos RCMs e patentes:

uma análise de conteúdos no grupo farmacológico das estatinas

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica

Faculdade de Medicina de Lisboa

Autor: Pedro Miguel Inácio Coelho

Orientador: Mário Miguel Coelho da Silva Rosa

Ano letivo: 2015/16

Índice

Glossário de abreviaturas	3
Resumo	4
Introdução	7
Objetivo	12
Material e Métodos	12
Resultados	18
Recolha e seleção de dados da FDA	18
Pravastatina	19
Fluvastatina	20
Atorvastatina	24
Sinvastatina	32
Lovastatina	39
Discussão	48
Bibliografia	56

Glossário de abreviaturas

AIM – Autorização de introdução no mercado

ANDA – Abbreviated New Drug Application

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

HMA – Heads Medicines Agency

MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

NCA – National Competent Authorities

NDA – New Drug Application

PLR – Physician Labelling Rule

RCM – Resumo das características do medicamento

Resumo

Introdução

Uma das funções nucleares da farmacovigilância consiste na detecção de novos eventos adversos, da qual poderá resultar a alteração do resumo das características do medicamento (RCM). Esta detecção não é exclusiva das entidades reguladoras e de segurança, já que as próprias companhias farmacêuticas têm muitas vezes uma maior capacidade para detetar estes novos problemas de segurança com os medicamentos que comercializam. No entanto, e embora as companhias estejam obrigadas pelas entidades reguladoras a reportar os novos sinais de alerta associados a eventos adversos detetados, não é certo que este relato se verifique no tempo adequado, já que a identificação do sinal e submissão deste num período após o medicamento perder grande parte do seu valor comercial (após a perda da patente e entrada no mercado dos medicamentos genéricos) poderá ser uma estratégia mais vantajosa. A submissão das alterações de segurança aos RCMs no prazo pós-patente beneficia a imagem comercial do medicamento, garantindo assim que este é “seguro” e com “poucas reações adversas” durante o período de vigência da patente, em que o valor comercial é máximo, para além de aumentar a probabilidade de atrasos da entrada de medicamentos genéricos com a burocracia e custos associados com a atualização dos RCMs segundo as alterações submetidas pela companhia mãe.

Objetivo

Este trabalho pretende realizar uma análise de conteúdos quantitativa e qualitativa às alterações de segurança submetidas aos RCMs do grupo farmacológico das estatinas num período temporal de 3 anos pré-patente e 3 anos pós-patente.

Método

Foi escolhido o grupo das estatinas para identificar todas as alterações ao RCM ao longo do período temporal definido no objetivo do trabalho. Foi limitada a análise ao mercado dos EUA porque a FDA possui o registo dos RCM anteriores disponível para consulta pública desde a aprovação do medicamento para comercialização, para além da maior uniformização do mercado norte-americano quando comparado com o europeu.

Resultados

Foram encontradas 120 alterações, com 75 alterações encontradas no período pós-patente. Em média, ocorreram 6,26 alterações por RCM. 83 das 120 alterações foram consideradas muito relevantes. A atorvastatina foi a molécula com maior número (41) de alterações submetidas.

Discussão

A diferença no número de alterações submetidas é bastante significativa e é um indício que apoia a hipótese de submissão estratégica das alterações para o período pós-patente. No entanto, esta é uma área com escassa evidência e que necessita de outras análises com outros grupos de moléculas.

Abstract

Introduction

Pharmacovigilance is an area of pharmacology essential for public health and is closely related to drug regulation. One of the most important purposes of pharmacovigilance is the detection of new adverse safety events, which may result in an update to the drug's label. This role is not unique to drug regulators, since the very own pharmaceutical companies often have a greater ability to detect these new security problems with the medicines produced by themselves. However, and although companies are required by regulators to submit the new adverse events detected (encountered), it is not certain that this submission occurs in adequate timing. The submission of this information in a period after the drug has lost much of its commercial value (after the expiry of patent and generic entry) may be a more advantageous strategy. Submission of safety changes to the drug's label in the post-patent period benefits the marketing value of the product, thus ensuring that it is a "safe drug", with "few safety issues" during the patent period, when the marketing value is maximum. Moreover, it increases the likelihood of delays in the entry of generic drugs in the market due to bureaucracy and costs associated with the update of new drug label submitted by the original drug company.

Objective

This research aims to conduct a quantitative and qualitative content analysis of the safety changes submitted to the drug's label of statins over a time period of 3 years before and 3 years after patent expiry

Methods

Statins were the pharmacological class chosen for this analysis to the submitted amendments to labels. The analysis was limited to the USA's market because all the labels submitted, since the drug's approval, are publicly available in the FDA. Moreover, the USA's market is also more harmonized than the European one.

Results

There were found 120 amendments in the submitted labels, with 75 amendments occurring in the post-patent period. On average, there were 6,26 amendments per label. 83 of the 120 amendments were classified as being very significant. Atorvastatin was the drug with more amendments [41] submitted.

Discussion

The difference in the number of submitted amendments is significant and it is an indication that supports the hypothesis of strategic submission of amendments to the post-patent period. However, this is an area with little evidence and requires further analysis of other groups of molecules.

Palavras-chave: estatinas, farmacologia, farmacovigilância, FDA, patentes, resumo das características do medicamento, regulação do medicamento, segurança do medicamento

Keywords: drug labelling, drug regulation, drug safety, FDA, patent, pharmacology, pharmacovigilance, statins

Introdução

A regulamentação na área do medicamento é essencial para o bom funcionamento do mercado do sector farmacêutico, bem como para o correto funcionamento da medicina e da área da saúde em geral. Parte fulcral desse processo de regulamentação começa no próprio desenvolvimento de um fármaco, com as leis e regulamentos próprios para a proteção da propriedade intelectual e comercial e dos resultados fruto de investigações e investimentos por parte das companhias farmacêuticas. É com esse propósito que existem patentes e períodos de exclusividade aplicáveis a fármacos, bem como a todo o processo industrial de produção da molécula.

São necessários vários anos de pesquisa e desenvolvimento em laboratório de uma molécula com efeitos terapêuticos, eficaz e segura e tudo isto representa o investimento de milhares de milhões de euros. Com o sistema de patentes, que concede vantagens claras a quem investe e arrisca no desenvolvimento destas moléculas, estas empresas têm mais um incentivo para o desenvolvimento de novos fármacos (1).

No entanto, é extremamente importante ter em conta que a maioria dos países possui também leis e regulamentos que, por um lado, limitam temporalmente a duração da patente e direitos de exclusividade e por outro favorecem o desenvolvimento de medicamentos genéricos através de regimes facilitados de aprovação de medicamentos, o que impede a criação de monopólios numa área tão relevante como a saúde, permitindo poupanças muito grandes aos governos no que toca a comparticipações, bem como aos doentes.

Nem sempre os genéricos desempenharam um papel importante no mercado farmacêutico. Nos EUA, em 1984, apenas cerca de 20% das prescrições eram de medicamentos genéricos (2). Foi nesse mesmo ano que se deu a grande revolução no mercado do medicamento, com a aprovação do Hatch-Waxman Act, uma lei que facilitava a entrada do medicamento genérico no mercado, já que os produtores do genérico deixavam de repetir os testes de segurança e eficácia, sendo apenas necessário demonstrar a sua bioequivalência com o fármaco de marca, criando-se assim o ANDA (Abbreviated New Drug Application) (3–5). Até então, o processo de aprovação de um genérico era semelhante ao de um fármaco que entrasse pela primeira vez no mercado, sendo necessário submeter um NDA (New Drug Application), com os testes de segurança e eficácia que o acompanhavam (3–5). Outra mudança fundamental para o medicamento genérico foi a possibilidade atribuída por esta lei aos produtores de genéricos para poderem

contestar as patentes em vigor, o que lhes permitia desenvolver um medicamento genérico antes de a patente terminar. Esta contestação na submissão do ANDA apenas tinha enquadramento legal em duas situações previstas: a) a aprovação do genérico por parte da FDA (Food and Drug Administration) apenas ocorreria após expirar a última patente em vigor relativa ao fármaco em questão (conhecida como a exceção Paragraph III); b) as patentes em vigor não seriam infringidas ou deveriam ser consideradas inválidas relativamente ao fármaco genérico que procurava aprovação por parte da FDA (conhecida como a exceção Paragraph IV) (3–5). Existem outras duas alegações possíveis na submissão da ANDA, que consistem na alegação de que a patente já expirou ou que a patente nunca chegou a ser submetida (3–5). O genérico que conseguir a primeira aprovação ANDA com a submissão por alínea Paragraph IV tem direito a 180 dias de exclusividade de comercialização, sendo o único genérico autorizado a competir com o medicamento de marca nesse período.

Com o Hatch-Waxman Act também foram alteradas as regras dos períodos de exclusividade e de patente, tentando desta forma proteger as companhias do fármaco original das investidas das companhias do genérico. Um fármaco submetido a NDA teria exclusividade garantida de 5 anos no mercado, período durante o qual não pode ser aprovada nenhum NDA ou ANDA a um fármaco que contenha a mesma substância ativa (6). Para além do mais, foram também alterados os períodos de duração em vigor da patente, com extensão dos mesmos. Estima-se que o período de proteção do fármaco original tenha aumentado cerca de 3 anos com esta legislação.

Hoje em dia, cerca de 8 em cada 10 medicamentos prescritos nos EUA são medicamentos genéricos (7), o que comprova a eficácia que esta medida teve no impulsionamento do mercado do medicamento genérico ao mesmo tempo que protegeu e premiou o desenvolvimento e o esforço demonstrados pelas companhias dos fármacos de marca.

Nos últimos tempos tem-se vivido uma mudança no panorama do mercado do medicamento, onde tem havido um grande número de fármaco muito bem-sucedidos, recordistas de vendas (grupo dos anti-dislipidémicos, anti-hipertensores, anti-depressivos, inibidores da bomba de prótons, entre outros) que têm perdido a patente, sem que tenha havido novos desenvolvimentos nestas áreas terapêuticas que permitam uma renovação dos lucros (8–10).

Outra mudança paradigmática prende-se com o aumento sustentado dos custos para o desenvolvimento de um fármaco. Quando em 1970, as estimativas indicavam que bastariam 58

milhões de dólares para produzir e colocar no mercado um produto farmacêutico, no ano 2000 este valor ascendia a 800 milhões de dólares (11).

O enfoque em novas estratégias e num cuidadoso planeamento do tempo útil de vida de um fármaco sob proteção, por patente ou exclusividade, tem sido crescente na indústria (12). Desta forma atrasa-se a entrada dos genéricos no mercado do medicamento, impedindo a concorrência e maximizando proveitos. Os valores monetários em jogo são bastante grandes, especialmente com os fármacos *blockbuster*. O Prozac®, nome comercial da substância ativa fluoxetina, desenvolvido pelo laboratório Eli Lilly, garantia lucros de cerca de 2,9 mil milhões de dólares por ano antes de expirar a sua patente, em 2001. Após o término da patente, o Prozac®, “apenas” garantia 480 milhões de dólares por ano (13). Apenas duas semanas após a queda da patente e a introdução dos genéricos, o volume de vendas do Prozac® diminuiu 73% (13). O padrão é semelhante para vários fármacos que começam a ter concorrência por parte dos genéricos (12).

Para além das extensões de patentes já garantidas com a Hatch-Waxman Act, em que são feitas compensações na extensão da patente devido ao período de tempo em que o fármaco está na fase de testes e de aprovação, as companhias utilizam uma grande variedade de mecanismos que lhes permite aumentar o período comercial da sua molécula. Estas poderão ir desde o desenvolvimento de novas formulações que garantem uma melhor biodisponibilidade, combinações fixas com outros fármacos, aprovação para novas indicações e aprovação para utilização pediátrica. Atualmente, as patentes são mais diversificadas do que antes, com extensão não só à molécula como também ao processo de fabrico, excipientes utilizados e perfis de absorção do fármaco, entre outros aspetos.

No entanto, nem sempre chegam as patentes e os direitos de exclusividade de um fármaco para garantir o seu sucesso em termos comerciais. Um fármaco que coloque vários problemas de segurança terá, à partida, mais dificuldades na sua comercialização e utilização quando comparado com outro igualmente eficaz que acarrete menos efeitos desnecessários. Para além do mais, a descoberta de um evento adverso de segurança durante o período de vigência de patente, que corresponde ao período de maior valor comercial para um medicamento, é sempre um acontecimento negativo para a performance de vendas de um medicamento.

Há também a ter em conta a realidade que é percecionada por alguns profissionais da farmacovigilância, que notam existir em alguns casos uma grande discrepância entre o número

de alterações existente entre o período pré-patente e pós-patente na submissão de alterações aos RCMs.

Tendo em conta estas últimas ideias desenvolvidas, há a possibilidade de que este padrão de alterações, em que se verifica um grande número das mesmas no período pós-patente relativamente ao período pré-patente, seja intencional por parte das companhias farmacêuticas, já que a submissão de novos eventos adversos de segurança detetados *a priori* apenas no período pós-patente conferiria uma vantagem comercial para o medicamento em questão. Neste tipo de situação, seria do interesse da companhia aguardar pelo término da patente para a submissão destas alterações ao RCM (resumo das características do medicamento) do fármaco, já que após a queda da patente o fármaco passa a ser bem menos lucrativo para a companhia, já que o número de vendas diminui com a entrada dos medicamentos genéricos. Uma alteração efetuada durante o período pós-patente não se repercute da mesma forma nas vendas de um medicamento, já que durante o período pós-patente o possível impacto seria muito menor quando em comparação com o período pré-patente.

Este perfil de submissão, para além de trazer grandes vantagens durante o período de vigência da patente do fármaco, traria também trazer vantagens no período pós-patente, já que poderia desincentivar outras companhias a lançar uma versão genérica do medicamento por receio das questões de segurança, garantindo assim o medicamento de marca uma posição dominante nas situações em que mesmo assim, os benefícios da administração do fármaco superavam claramente os seus riscos. Também seria de considerar os benefícios que poderiam existir na promoção de um novo fármaco da mesma companhia no *pipeline* de aprovação e comercialização, já que este novo fármaco seria uma escolha terapêutica muito superior no que diz respeito à segurança do mesmo quando comparado com o que terminou a patente. Um último aspeto estratégico prende-se com a submissão de muitas alterações e de vários RCMs no período terminal de vigência da patente e no efeito que esta poderia ter no incentivo que as companhias genéricas teriam para o lançamento da sua versão no mercado, já que as alterações submetidas pela companhia mãe teriam também de ser atualizadas nos RCMs dos medicamentos genéricos, o que implicaria despesas com burocracia e regularização que aumentariam os custos.

Embora não haja evidência inequívoca de que haja um claro aumento de alterações nos capítulos relacionados com o perfil de segurança de um fármaco nos RCMs submetidos no

período perto da expiração da patente, ou de que o número de RCMs submetidos neste período é inequivocamente por razões estratégicas e de marketing, há alguns precedentes nos quais os compromissos de segurança das companhias para com os doentes e comunidade médica e científica foram violados. Um dos exemplos é na submissão de reações adversas consideradas graves, sendo que estas são submetidas fora do prazo estipulado e com grandes falhas de qualidade no que toca à informação disponibilizada (14,15). Algumas companhias apresentam este tipo de comportamento de forma reiterada, mesmo após avisos por parte da FDA (16,17). Outra situação igualmente preocupante prende-se com os recorrentes casos de falsificação, omissão e adulteração de números e eventos adversos. Casos como o do Vioxx® (18), Paxil®, Wellbutrin® e Avandia® (19) são alguns dos casos mais paradigmáticos desta problemática. Embora seja falacioso acreditar que estes precedentes possam reforçar a hipótese em estudo neste trabalho, não menos verdade é que estes acontecimentos contribuíram para um maior cuidado e ceticismo na análise dos procedimentos e comportamentos das companhias farmacêuticas.

É com base nestes dados e notando esta lacuna na evidência disponível que surge o propósito desta investigação. Têm-se então por objetivo analisar, num grupo farmacológico definido *a priori*, o perfil temporal da submissão, bem como o conteúdo da alteração do RCM. Para isso, irão ser analisadas as alterações presentes nos RCMs aos capítulos referentes aos avisos, precauções, contraindicações, reações adversas, interações medicamentosas, sobredosagem e grupos populacionais especiais nos três anos anteriores ao término da patente e os RCMs nos três anos seguintes ao término da patente.

A FDA, ao contrário da EMA (European Medicines Agency) possui o histórico de todos os resumos de características do medicamento desde a comercialização até ao momento actual, o que permite a comparação de todas as alterações ao longo do tempo. Além disso, a FDA controla todos os medicamentos (medicamentos de referência – NDA e os genéricos – ANDA, ao passo que na EU o controlo é feito pela EMA, a HMA (Heads of Medicines Agencies) e as Autoridades Nacionais competentes (NCA) – em Portugal o INFARMED, IP. Desta forma o trabalho restringiu-se aos medicamentos aprovados pela FDA e comercializados nos EUA. Dada a multinacionalidade da maioria dos medicamentos, os dados da FDA podem ser razoavelmente transportados para o ambiente europeu, especialmente sabendo que quando o titular de AIM submete um pedido de alteração por segurança na FDA ele é seguido por alteração semelhante na EU e vice-versa. Além disso a EMA e a FDA têm mecanismos de

cooperação em que é feita troca de informação de segurança confidencial, de modo a manter harmonia em termos de segurança nas questões críticas.

Objetivo

O objetivo deste trabalho passa por analisar o perfil temporal e o tipo das alterações feitas aos RCMs das estatinas -WHO ATC: C10AA (HMG CoA reductase inhibitors) num prazo temporal de três anos antes da queda da patente e três anos após a queda da patente.

Material e Métodos

Os dados necessários para a análise em questão foram recolhidos da plataforma on-line da FDA - Drugs@FDA. De seguida, foram selecionados os RCMs considerados elegíveis para a análise, sendo que foram excluídos da análise as estatinas cuja data de expiração da patente não tinha, no mínimo, 3 anos. É possível verificar na seguinte tabela os dados referentes aos respetivos RCMs elegíveis. A cerivastatina não foi incluída nesta análise por ter sido retirada do mercado em 2001. A pitavastatina e a rosuvastatina foram excluídas da análise por não respeitarem o perfil temporal em análise (3 anos antes e após a expiração da patente), já que a primeira patente da pitavastatina terminou a 19 de maio de 2015 e a primeira patente da rosuvastatina terminou a 8 de janeiro de 2016.

Análise de conteúdos quanto à quantidade e natureza das alterações textuais presentes e encontradas nas secções de avisos (Warnings), precauções (Precautions), que inclui as interações medicamentosas (Drug Interactions), efeitos sobre vários sistemas (p.ex. Endocrine Function), etc. efeito sobre a gravidez (Pregnancy) e aleitamento (Nursing Mothers), uso pediátrico (Pediatric Use) e geriátrico (Geriatric Use), reações adversas (Adverse Reactions), contraindicações (Contraindications), e sobredosagem (Overdosage) do grupo farmacológico definido, as estatinas, que se encontram descritos nos RCMs submetidos à FDA, durante o período temporal de 3 anos antes da queda da patente e 3 anos após a queda da patente.

Para definição do que é ou o que deve ser considerado uma alteração utilizaremos a “New Safety Information” (20), definição presente na regulamentação da FDA para aquilo que deve ser considerado uma alteração importante de segurança, que consiste em “informação obtida de um ensaio clínico, um relatório de um evento adverso, um estudo pós-aprovação da FDA, avaliação por pares da literatura biomédica, informação obtida da identificação de risco pós-

aprovação, análise sistemática ou outra informação científica considerada apropriada pela FDA sobre:

- Um risco grave ou um risco inesperado associado com a administração do fármaco do qual a FDA tenha tomado conhecimento (que pode ter sido baseado numa nova análise da informação existente) desde que o fármaco foi aprovado, desde que a estratégia de avaliação e mitigação de risco foi requerida ou desde a última avaliação da estratégia de avaliação e mitigação de risco do fármaco.
- A efetividade da estratégia de avaliação e mitigação de risco desde que esta foi aprovada e avaliada.

Para além das alterações que implicam riscos graves de segurança, também iremos avaliar alterações que não impliquem este grau de risco.

Cada alteração será caracterizada segundo um manual de codificação (tabela nº 1) com as seguintes variáveis: período temporal da alteração, localização da alteração, tipo de alteração e relevância da alteração. Para facilitar a leitura nas tabelas de codificação, esta característica irá aparecer com um valor numérico que irá desde o - 3 (2-3 anos antes da patente) até ao +3 (2-3 anos após a patente).

Manual de codificação

Período temporal da alteração

- 2-3 anos antes do fim da patente (-3)
- 1-2 anos antes do fim da patente (-2)
- 0-1 anos antes do fim da patente (-1)
- 0-1 anos após o fim da patente (+1)
- 1-2 anos após o fim da patente (+2)
- 2-3 anos após o fim da patente (+3)

Localização da alteração

- Contraindicações (Contraindications)
- Avisos (Warnings)
- Precauções (Precautions)
- Reações adversas (Adverse Reactions)
- Interações medicamentosas (Drug Interactions)
- Sobredosagem (Overdosage)

Tipo de alteração

- Adição de nova informação

<ul style="list-style-type: none"> a. Adição a informação já presente (complementar) b. Adição de informação completamente nova <ul style="list-style-type: none"> • Modificação de informação existente • Remoção de informação anteriormente existente <p>Relevância da alteração</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muito relevante • Relevante • Pouco relevante
--

Tabela Nº 1 – Manual de codificação

Para classificação das alterações encontradas quanto à sua relevância, foram elaborados os conceitos de alteração muito relevante, relevante e pouco relevante.

Tipo de alteração	Definição
<u>Alteração muito relevante</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Modificação com informação clínica muito importante em que conste uma nova reação adversa grave ou modificação da sua frequência; • Nova informação clínica sobre reações adversas em populações farmacológicas especiais, presentes nas subsecções de gravidez e aleitamento, população pediátrica e geriátrica; • Nova contraindicação à administração do fármaco; • Adição na secção de avisões e precauções (“Warnings” e “Precautions”) de nova patologia relevante para a administração do fármaco, bem como novas orientações clínicas na gestão e controlo destas patologias;

	<ul style="list-style-type: none"> • Novo sistema de órgãos ao qual seja necessária uma vigilância rigorosa aquando da administração do fármaco; • Nova interação medicamentosa adicionada ou modificação de interação medicamentosa já presente na secção de interações medicamentosas (“Drug Interactions”); • Nova informação clínica resultante de estudos científicos que contribui para um aumento do conhecimento médico acerca do fármaco e que vem preencher uma lacuna científica;
<u>Alteração relevante</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Modificação ou adição de informação clínica importante em que conste uma nova reação adversa que não seja considerada grave; • Adição ou complementação de informação clínica já presente em RCMs anteriores, que pode modificar a abordagem clínica, mas que não implica uma mudança no racional clínico em relação ao fármaco (p. ex. dados de um novo estudo clínico que confirma a informação recolhida em estudos anteriores);
<u>Alteração pouco relevante</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Modificação ou adição de informação clínica pouco importante em que conste uma modificação ou clarificação de informação clínica que já se encontrava incluída na

	informação fornecida no RCM anterior e que não pode ser considerada nova informação clínica ou constituir uma modificação da atuação clínica.
--	---

Tabela Nº 2 – Definição da relevância das alterações

Para esclarecimento da relevância das alterações, considerar-se-á uma reação adversa grave uma reação que surja na lista de reações adversas consideradas graves da EudraVigilance (18.0 IME list - EudraVigilance).

Ao longo desta análise de conteúdos foram analisados RCMs com grande desfasamento temporal, sendo lógico que tenham sido introduzidas alterações na disposição e estrutura dos RCMs, numa tentativa de atualização e aperfeiçoamento da informação e da facilidade com que a mesma é apresentada. Na lógica que acompanha este movimento de constante aperfeiçoamento, a FDA introduziu uma nova regulamentação no que toca à forma e conteúdo da informação de prescrição para produtos biológicos e fármacos de uso humano, regulamento esse conhecido como “Physician Labelling Rule” (PLR) (21). Tendo em conta que houve modificações na ordem de secções e subsecções, bem como subsecções que com este novo regulamento passaram a ser consideradas secções independentes, coloquei algumas ressalvas para uniformização da análise entre documentos com disposições diferentes de secções e subsecções.

As secções/subsecções “Pregnancy”, “Nursing Mothers”, “Pediatric Use”, “Geriatric Use”, que antes constavam dentro da secção “Precautions” e que com o PLR passaram a ser subsecções da secção “Use in Specific Populations” serão ao longo de toda a análise consideradas como alterações incluídas dentro da secção “Precautions” e da secção “Warnings”, uma vez que nos RCMs dos fármacos escritos com o formato PLR a secção “Precautions” e a secção “Warnings” configuram uma secção única “Precautions and Warnings”, sendo que nestas circunstâncias, a alteração estaria a ser codificada em duas secções diferentes, o que causaria discrepância com as situações em que o RCM separa a secção “Precautions” da secção “Warnings”.

Seguindo o mesmo raciocínio, antes do PLR, a subsecção “Drug Interactions” encontrava-se dentro da secção “Precautions”, sendo que com o PLR passou a ser considerada uma secção

independente. Ao longo de toda a análise, as alterações que estejam presentes na subsecção “Drug Interactions” dentro da secção “Precautions” serão consideradas como alterações na secção “Drug Interactions”, não sendo codificadas nesta situação como uma alteração na secção “Precautions”.

Numa situação em que haja ambiguidade em como caracterizar e codificar uma alteração a decisão irá ser avaliada em conjunto por um conselho composto pelo investigador principal, pela Dr.^a Ana Marta Anes, farmacêutica principal da Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo - Infarmed e pelo Dr. Mário Miguel Rosa, especialista em farmacologia clínica do Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

A amostra escolhida para esta análise será a do grupo farmacológico das estatinas. Esta escolha deve-se a vários fatores. Este grupo farmacológico é dos mais prescritos do mundo, tendo em conta a elevada prevalência de patologia do metabolismo dos lípidos a nível mundial. Para além do mais, é um grupo farmacológico extremamente consistente, uma vez que todas as opções terapêuticas são válidas sem que haja um fármaco que se destaque dentro do grupo. Estes dois aspetos favorecem uma grande competição entre as moléculas envolvidas no mercado, já que a garantia de uma posição dominante em relação ao grupo significa lucros muito avultados e um grande sucesso comercial. Estima-se que o mercado das estatinas valha atualmente cerca de 29 mil milhões de dólares em todo o mundo (22) e as estatinas são dos grupos farmacológicos que mais lucros obtiveram nos últimos anos, sendo que o Lipitor[®] (atorvastatina) desenvolvido pela Pfizer é mesmo o fármaco mais bem sucedido da história, com vendas acumuladas ao longo de 14 anos e meio no valor de 125 mil milhões de dólares (23), o que é bem indicativo do que está em jogo neste grupo em particular.

O período temporal escolhido prende-se com o objetivo do estudo, a submissão de alterações no RCM no período temporal relacionado com o fim da patente. As secções escolhidas para esta análise foram as acima referidas porque são aquelas em que há maior probabilidade de haver alterações no espaço temporal designado para estudo, para além de serem categorias onde seria facilmente possível escolher o *timing* adequado para a submissão da alteração de forma a ganhar o máximo de benefício comercial, conforme explanado na introdução.

Todos os dados foram retirados dos RCMs submetidos e acessíveis na página da FDA no período compreendido entre agosto de 2015 e março de 2016.

Resultados

- **Recolha e seleção de dados da FDA**

Fármaco	Termo da patente	RCMs precedentes (Action Date e Supplement Number - FDA)	RCMs subsequentes (Action Date e Supplement Number - FDA)
Pravastatina (WHO ATC: C10AA08)	20/04/2006	05/09/2003 - 054 06/07/2005 - 058	28/02/2007 - 060
Atorvastatina (WHO ATC: C10AA05)	30/11/2011	27/03/2009 – 057 17/06/2009 – 056	28/02/2012 - 060 31/10/2012 - 062 31/10/2012 - 063 30/11/2012 – 061 21/05/2014 - 064
Lovastatina (WHO ATC: C10AA02)	17/12/2001	01/03/1999 - 057 11/03/1999 – 055 22/08/2000 – 059 14/09/2000 – 060 26/04/2001 - 062 26/04/2001 – 064 26/06/2001 – 066 01/08/2001 – 065 22/10/2001 – 069	30/01/2002 - 068 14/02/2002 - 067 20/09/2002 – 071 23/09/2002 – 070 17/10/2003 - 073
Fluvastatina (WHO ATC: C10AA04)	12/06/2012	17/06/2011 – 042 28/02/2012 – 046	31/10/2012 – 048 25/06/2013 - 047
Sinvastatina (WHO ATC: C10AA01)	23/06/2006	17/09/2003 – 65/066 25/02/2004 – 67/068 17/05/2005 – 070 31/08/2005 – 069	01/06/2007 – 074 26/11/2007 – 075 11/06/2008 – 076

Tabela Nº 3 – Lista dos RCMs elegíveis para o estudo

Pravastatina

Nome comercial	Laboratório	Aprovação da FDA	Expiração da patente	Prazo de análise RCMs	RCMs anteriores à patente	RCMs posteriores à patente
Pravachol®	Bristol-Myers Squibb	31/10/1991	20/04/2006 (24)	20/04/2003 a 20/04/2009	2 (ver tabela nº 3)	1 (ver tabela nº 3)

Tabela Nº 4 – Sistematização da informação da pravastatina

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	(1) <ul style="list-style-type: none"> Liver disease 	Clarificação da informação (liver function tests por “elevations of serum transaminases”) [alteração nº 1] (25,26)
Avisos (Warnings)	-	-
Precauções (Precautions)	-	-
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização	(2) <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas de hipersensibilidade Reações adversas laboratoriais 	Introdução do angioedema como reacção adversa pós-comercialização [alteração nº 2] (25,26) Generalização dos efeitos laboratoriais ao nível de provas de função hepática [alteração nº 3] (25,26)
Sobredosagem (Overdosage)	-	

Tabela Nº 5 - Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 054 e o RCM 058

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	
Avisos (Warnings)	(1) <ul style="list-style-type: none"> Enzimas hepáticas 	Adição de informação (estudo sobre toma de pravastatina em doentes com doença

		hepática activa) [alteração nº 4] (26,27)
Precauções (Precautions)	-	
Reações adversas (Adverse reactions)	-	
Sobredosagem (Overdosage)	-	

Tabela Nº 6 - Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 058 e o RCM 060

Nº alteração	Período da alteração	Localização da alteração	Tipo de alteração	Relevância da alteração
1	- 1	Contraindicações	Modificação	Pouco relevante
2	- 1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
3	- 1	Reações adversas	Adição (novo)	Relevante
4	+ 1	Avisos	Adição (novo)	Relevante

Tabela Nº 7 – Tabela de codificação da pravastatina

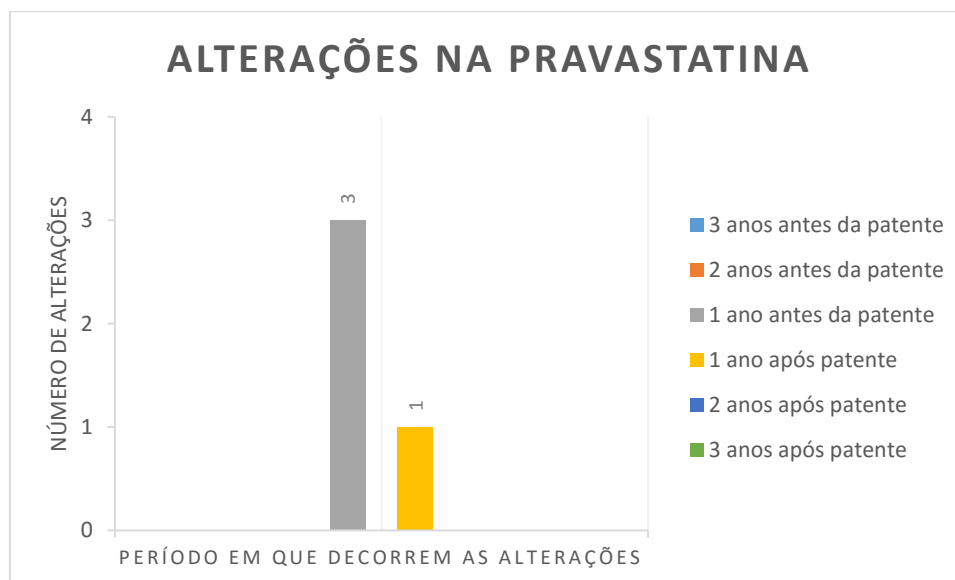


Gráfico 1 – Perfil temporal das alterações da pravastatina

Fluvastatina

Nome comercial	Laboratório	Aprovação da FDA	Expiração da patente	Prazo de análise RCMs	RCMs anteriores à patente	RCMs posteriores à patente
Lescol®	Novartis	31/12/1993	11/04/2012	11/04/2009	2 (ver	2 (ver

			(28)	a 11/04/2015	tabela nº 3)	tabela nº 3)
--	--	--	------	-----------------	-----------------	--------------

Tabela Nº 8 – Sistematização da informação da fluvastatina

Deve ser tido em conta que o RCM do SN 047 não se encontra disponível para visualização, uma vez que as alterações submetidas neste RCM são consideradas pela FDA como alterações ao processo de manufaturação. Assim sendo e tendo em conta a informação descrita pela FDA, apesar deste RCM não estar disponível para consulta, a sua ausência não trará nenhum problema na análise deste fármaco.

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(4) <ul style="list-style-type: none"> • Liver enzymes (3) • Endocrine effects 	<p>Introdução de novas orientações clínicas na avaliação da função hepática (provas hepáticas apenas com sinais e sintomas de doença hepática) [alteração nº 5] (29,30)</p> <p>Remoção de recomendações clínicas sobre níveis elevados de transaminases e doença hepática ativa [alteração nº 6] (29,30)</p> <p>Referência aos casos reportados de insuficiência hepática fatal e não-fatal associados à administração de estatinas [alteração nº 7] (29,30)</p> <p>Aumento dos valores da glicémia em jejum e da HbA1C com o uso das estatinas [alteração nº 8] (29,30)</p>
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização	(1) <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal 	Introdução da insuficiência hepática fatal e não-fatal como reação adversa [alteração nº 9] (29,30)

Interações medicamentosas (Drug Interactions)	(5) <ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozil • Other Fibrates • Niacin • Glyburide • Colchicine 	Adição de uma subsecção para o gemfibrozil [alteração nº 10] (29,30) Perfil mais adverso do gemfibrozil em relação aos restantes fibratos [alteração nº 11] (29,30) Risco aumentado de reações adversas musculoesqueléticas com niacina administrada em doses > 1g/dia [alteração nº 12] (29,30) Substituição da glibenclamida pela gliburida [alteração nº 13] (29,30) Adição de uma nova subsecção para a colchicina [alteração nº 14] (29,30)
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 9 - Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 046 e o RCM 042

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(1) <ul style="list-style-type: none"> • Skeletal Muscle 	Referência aos casos de miopatia necrotizante imunomediada reportados com a administração de estatinas [alteração nº 15] (30,31)
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização	(1) <ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas do sistema musculoesquelético 	Introdução da miopatia necrotizante imunomediada às reações adversas [alteração nº 16] (30,31)
Interações medicamentosas	-	-

(Drug Interactions)		
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 10 - Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 048 e o RCM 046

Nº alteração	Período da alteração	Localização da alteração	Tipo de alteração	Relevância da alteração
5	-1	Avisos e Precauções	Modificação	Pouco relevante
6	-1	Avisos e Precauções	Remoção	Relevante
7	-1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
8	-1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
9	-1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
10	-1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Pouco relevante
11	-1	Interações medicamentosas	Modificação	Muito relevante
12	-1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Relevante
13	-1	Interações medicamentosas	Modificação	Relevante
14	-1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
15	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
16	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante

Tabela Nº 11 – Tabela de codificação da fluvastatina

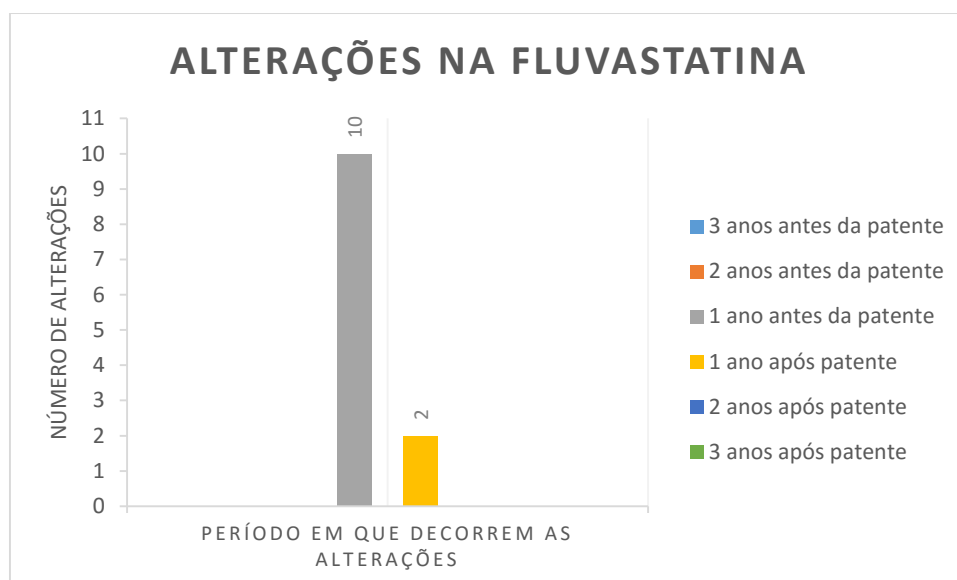


Gráfico 2 – Perfil temporal das alterações da fluvastatina

Atorvastatina

Nome comercial	Laboratório	Aprovação da FDA	Expiração da patente	Prazo de análise RCMs	RCMs anteriores à patente	RCMs posteriores à patente
Lipitor®	Pfizer	17/12/1996	30/11/2011 (32)	30/11/2008 a 30/11/2014	2 (ver tabela nº 3)	5 (ver tabela nº 3)

Tabela Nº 12 – Sistematização da informação da atorvastatina

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	(2) <ul style="list-style-type: none"> Pregnancy Nursing mothers 	Adição de nova informação clínica acerca dos efeitos das estatinas durante a gestação [alteração nº 17] (33,34) Adição de nova informação clínica acerca dos efeitos das estatinas na lactação e lactentes [alteração nº 18] (33,34)
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(9) <ul style="list-style-type: none"> Skeletal Muscle (3) General 	Adição de recomendação específica para doentes com história de disfunção renal para um controlo clínico e analítico mais rigoroso do sistema muscular (LRC é um fator de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise) [alteração nº 19] (33,34)

	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy (3) • Geriatric Use • Use in Patients with Recent Stroke or TIA 	<p>Complementação de informação acerca da administração do fármaco em doses elevadas concomitantemente com inibidores do CYP3A4 e outros fármacos [alteração nº 20] (33,34)</p> <p>Adição de tabela com recomendações de dosagens do fármaco em situações de administração concomitante de fármacos com efeito potenciador das miopatias [alteração nº 21] (33,34)</p> <p>Remoção da recomendação de que antes da iniciação de medidas farmacológicas no controlo da hipercolesterolemia, deverão ser tentadas medidas não farmacológicas como dieta apropriada e exercício [alteração nº 22] (33,34)</p> <p>Adição de informação acerca da fisiologia dos lípidos, efeitos das estatinas durante a gravidez e fisiopatologia da aterosclerose [alteração nº 23] (33,34)</p> <p>Adição de informação de novos estudos sobre anomalias congénitas resultantes da exposição a estatinas durante a gravidez [alteração nº 24] (33,34)</p> <p>Adição de informação sobre a segurança para o feto da administração de estatinas durante a gravidez [alteração nº 25] (33,34)</p> <p>Atualização de informação com novos estudos em idade geriátrica [alteração nº 26] (33,34)</p> <p>Complementação de informação sobre o estudo SPARCL [alteração nº 27] (33,34)</p>
Reações adversas (Adverse reactions)	-	-
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	<p>(11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin • Erythromycin • Combination of Protease 	<p>Alteração da informação na subsecção “Clarithromycin” [alteração nº 28] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Erythromycin” presente no RCM 057 [alteração nº 29]</p>

	<p>Inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Itraconazole • Diltiazem hydrochloride • Cimetidine • Antiacid • Antipyrine • Colestipol • Oral Contraceptives • Amlodipine 	<p>(33,34)</p> <p>Alteração da informação na subsecção “Combination of Protease Inhibitors” [alteração nº 30] (33,34)</p> <p>Alteração da informação na subsecção “Itraconazole” [alteração nº 31] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Diltiazem hydrochloride” presente no RCM 057 [alteração nº 32] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Cimetidine” presente no RCM 057 [alteração nº 33] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Antiacid” presente no RCM 057 [alteração nº 34] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Antipyrine” presente no RCM 057 [alteração nº 35] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Colestipol” presente no RCM 057 [alteração nº 36] (33,34)</p> <p>Alteração da informação da subsecção “Oral Contraceptives” [alteração nº 37] (33,34)</p> <p>Remoção da subsecção “Amlodipine” presente no RCM 057 [alteração nº 38] (33,34)</p>
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 13 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 056 e o RCM 057

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-

<p>Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)</p>	<p>(6)</p> <ul style="list-style-type: none"> Skeletal Muscle (3) Liver Dysfunction (2) Endocrine Function 	<p>Adição de novos fármacos que aumentam o risco de miopatia quando administrados de forma concomitante com a atorvastatina [alteração nº 39] (34,35)</p> <p>Adição de novos fármacos na tabela com recomendações de dosagens da atorvastatina quando administrada concomitantemente com fármacos com efeito potenciador das miopatias [alteração nº 40] (34,35)</p> <p>Adição de informação sobre casos de miopatia reportados com a administração concomitante de atorvastatina e colchicina [alteração nº 41] (34,35)</p> <p>Modificação das recomendações quanto ao momento em que deverão ser realizadas análises laboratoriais com provas hepáticas durante o tratamento com atorvastatina [alteração nº 42] (34,35)</p> <p>Adição de informação sobre casos raros de insuficiência hepática fatal e não fatal reportados com a administração de estatinas, incluindo a atorvastatina [alteração nº 43] (34,35)</p> <p>Adição de informação sobre o aumento dos valores da glicémia em jejum e da HbA1C com o uso das estatinas [alteração nº 44] (34,35)</p>
<p>Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização</p>	<p>(3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Postmarketing Experience (3) 	<p>Adição de insuficiência hepática fatal e não-fatal à lista de reações adversas [alteração nº 45] (34,35)</p> <p>Adição da pancreatite à lista de reações adversas [alteração nº 46] (34,35)</p> <p>Adição de défices cognitivos (diminuição da memória, amnésia, confusão) à lista de reações adversas [alteração nº 47] (34,35)</p>
<p>Interações medicamentosas (Drug Interactions)</p>	<p>(6)</p> <ul style="list-style-type: none"> Combination of Protease Inhibitors 	<p>Adição de novos fármacos e respectivas recomendações à subsecção “Combination of Protease Inhibitors” [alteração nº 48] (34,35)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Gemfibrozil • Other Fibrates • Niacin • Colchicine 	<p>Alteração de informação na subsecção “Cyclosporine” [alteração nº 49] (34,35)</p> <p>Adição de uma nova subsecção “Gemfibrozil” [alteração nº 50] (34,35)</p> <p>Adição da uma nova subsecção “Other Fibrates” [alteração nº 51] (34,35)</p> <p>Adição de uma nova subsecção “Niacin” [alteração nº 52] (34,35)</p> <p>Adição de uma nova subsecção “Colchicine” [alteração nº 53] (34,35)</p>
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 14 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 060 e o RCM 056

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	<p>(2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skeletal Muscle (2) 	<p>Adição de informação sobre casos raros de miopatia necrotizante imunomediada associada à administração de estatinas [alteração nº 54] (35,36)</p> <p>Adição de nova recomendação para o boceprevir na tabela de recomendações de dosagens da atorvastatina quando administrada concomitantemente com fármacos com efeito potenciador das miopatias [alteração nº 55] (35,36)</p>
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização	<p>(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postmarketing Experience 	Adição da miopatia necrotizante imunomediada à lista de reações adversas [alteração nº 56] (35,36)
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	<p>(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination of Protease Inhibitors 	Adição de nova informação sobre a dose máxima recomendada para a atorvastatina quando administrada concomitantemente com o nelfinavir e boceprevir [alteração

		nº 57] (35,36)
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 15 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 062/063 e o RCM 060

Na análise comparativa entre o RCM do SN 064 e o RCM do SN 062/63, não foram encontradas nenhuma alteração nas secções analisadas.

Nº alteração	Período da alteração	Localização da alteração	Tipo de alteração	Relevância da alteração
17	-3	Contraindicações	Adição (complementar)	Muito relevante
18	-3	Contraindicações	Adição (novo)	Muito relevante
19	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Muito relevante
20	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Relevante
21	-3	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
22	-3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
23	-3	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
24	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Muito relevante
25	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Relevante
26	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Relevante
27	-3	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Relevante
28	-3	Interações	Modificação	Pouco relevante

		medicamentosas		
29	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
30	-3	Interações medicamentosas	Modificação	Muito relevante
31	-3	Interações medicamentosas	Modificação	Pouco relevante
32	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
33	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
34	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
35	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
36	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
37	-3	Interações medicamentosas	Modificação	Pouco relevante
38	-3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
39	+1	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Muito relevante
40	+1	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Muito relevante
41	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
42	+1	Avisos e Precauções	Modificação	Relevante
43	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
44	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante

45	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
46	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
47	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
48	+1	Interações medicamentosas	Adição (complementar)	Muito relevante
49	+1	Interações medicamentosas	Modificação	Muito relevante
50	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
51	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
52	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
53	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
54	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
55	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
56	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
57	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante

Tabela Nº 16 – Tabela de codificação da atorvastatina



Gráfico 3 – Perfil temporal das alterações da atorvastatina

Sinvastatina

Nome comercial	Laboratório	Aprovação da FDA	Expiração da patente	Prazo de análise RCMs	RCMs anteriores à patente	RCMs posteriores à patente
Zocor®	Merck Sharp & Dohme	23/12/1991	23/06/2006 (37)	23/06/2003 a 23/06/2009	4 (ver tabela nº 3)	3 (ver tabela nº 3)

Tabela Nº 17 – Sistematização da informação da sinvastatina

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Precautions)	-	-
Precauções (Precautions)	(1) <ul style="list-style-type: none"> Geriatric Use 	Remoção de parte da informação acerca do estudo 4S presente no RCM 065/066 [alteração nº 58] (38,39)
Reações adversas (Adverse reactions)	-	-
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 18 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 067/068 e o RCM 065/066

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings)	(2) <ul style="list-style-type: none"> Potent inhibitors of CYP3A4 Danazol particularly with higher doses of simvastatin 	Adição da telitromicina à lista de fármacos inibidores potentes do CYP3A4 [alteração nº 59] (39,40) Adição da subsecção “Danazol particularly with higher doses of simvastatin [alteração nº 60] (39,40)

Precauções (Precautions)		
Reações adversas (Adverse reactions)	-	-
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	(2) <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 Interactions • Other drug interactions 	Adição da telicromicina à subsecção “CYP3A4 Interactions” [alteração nº 61] (39,40) Adição de um capítulo dedicado ao danazol na subsecção “other drug interactions” [alteração nº 62] (39,40)
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 19 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 070 e o RCM 067/068

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings)	(4) <ul style="list-style-type: none"> • Myopathy/Rabdomyolysis 	Atualização de informação de ensaios clínicos sobre a incidência de miopatia na população que realiza simvastatina [alteração nº 63] (40,41) Remoção do valor de CK referência para o diagnóstico de miopatia [alteração nº 64] (40,41) Remoção de informação acerca da evidência clínica do tratamento com simvastatina juntamente com niacina ou fibratos [alteração nº 65] (40,41) Adição de tabela de recomendações de dosagens da atorvastatina quando administrada concomitantemente com fármacos com efeito potenciador das miopatias [alteração nº 66] (40,41)

Precauções (Precautions)	-	-
Reações adversas (Adverse reactions)	-	-
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	(1) <ul style="list-style-type: none"> Other drug interactions 	Modificação da subsecção correspondente à ciclosporina [alteração nº 67] (40,41)
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 20 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 069 e o RCM 070

Nas análises comparativas entre o RCM do SN 074 e o RCM do SN 069 e entre o RCM do SN 075e o RCM do SN 074 não foram encontradas alterações nos textos submetidos, nos termos definidos da pesquisa.

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	(3)	<p>Adição de informação sobre a fisiologia do metabolismo lipídico durante a gravidez [alteração nº 68] (42,43)</p> <p>Adição de informação de estudos sobre exposição intrauterina a estatinas [alteração nº 69] (42,43)</p> <p>Adição de informação sobre o efeito das estatinas durante a lactação e nos lactentes [alteração nº 70] (42,43)</p>
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(10) <ul style="list-style-type: none"> Myopathy/Rabdomyolysis (5) General Information for Patients CNS Toxicity Pregnancy Geriatric Use 	<p>Adição de informação sobre factores predisponentes para o desenvolvimento de miopatia [alteração nº 71] (42,43)</p> <p>Remoção do subcapítulo “Gemfibrozil, particularly with higher doses of simvastatin” [alteração nº 72] (42,43)</p> <p>Remoção do subcapítulo “Other</p>

		<p>lipid-lowering drugs (other fibrates or ≥ 1 g/day of niacin)” [alteração nº 73] (42,43)</p> <p>Remoção do subcapítulo “Cyclosporine or danazol, with higher doses of simvastatin” [alteração nº 74] (42,43)</p> <p>Remoção do subcapítulo “Amiodarone or verapamil, with higher doses of simvastatin” [alteração nº 75] (42,43)</p> <p>Remoção da subsecção “General” [alteração nº 76] (42,43)</p> <p>Remoção da subsecção “Information for Patients” [alteração nº 77] (42,43)</p> <p>Remoção da subsecção “CNS Toxicity” [alteração nº 78] (42,43)</p> <p>Adição de nova informação clínica sobre a segurança das estatinas durante a gravidez [alteração nº 79] (42,43)</p> <p>Adição de informação de novos estudos sobre a segurança das estatinas na população geriátrica [alteração nº 80] (42,43)</p>
Reações adversas (Adverse reactions)	<p>(10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical Trials Experience (9) • Post-Marketing Experience 	<p>Adição de informação sobre as conclusões a retirar de ensaios clínicos [alteração nº 81] (42,43)</p> <p>Discriminação das principais reações adversas responsáveis pela descontinuação do tratamento nos ensaios clínicos pré-comercialização [alteração nº 82] (42,43)</p> <p>Remoção de tabela com as reações adversas reportadas em ensaios clínicos com incidência igual ou superior a 1% independentemente</p>

		<p>da causalidade [alteração nº 83] (42,43)</p> <p>Remoção de informação sobre o estudo 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [alteração nº 84] (42,43)</p> <p>Substituição da tabela referente às reações adversas relacionadas com a sinvastatina reportadas durante o ensaio 4S com incidência igual ou superior a 0,5% presente no RCM 075 por uma tabela com as reações adversas reportadas em 2% ou mais dos doentes independentemente da causalidade e mais do que no grupo placebo no ensaio 4S [alteração nº 85] (42,43)</p> <p>Adição de um subcapítulo referente às reações adversas presentes noutros ensaios clínicos [alteração nº 86] (42,43)</p> <p>Remoção da lista de reações adversas reportadas com o grupo das estatinas presente no RCM 075 [alteração nº 87] (42,43)</p> <p>Adição da fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase à lista de parâmetros laboratoriais com alterações ao subcapítulo de Laboratory Test [alteração nº 88] (42,43)</p> <p>Adição de informação sobre a constituição étnica dos grupos de estudo de doentes adolescentes [alteração nº 89] (42,43)</p> <p>Remoção do subcapítulo Concomitant Lipid-Lowering Therapy [alteração nº 90] (42,43)</p> <p>Adição do subcapítulo Post-Marketing Experience [alteração nº 91] (42,43)</p>
--	--	--

Interações medicamentosas (Drug Interactions)	(3) <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 Interactions • Propanolol • Warfarin/Coumarin Anticoagulants 	Adição de recomendações quanto à administração de sinvastatina conjuntamente com inibidores do CYP3A4 [alteração nº 92] (42,43) Remoção do subcapítulo Propanolol [alteração nº 93] (42,43) Remoção do valor de subida da digoxina no subcapítulo Digoxin [alteração nº 94] (42,43)
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 21 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 076 e o RCM 075

Nº alteração	Período da alteração	Localização da alteração	Tipo de alteração	Relevância da alteração
58	-3	Precauções	Remoção	Relevante
59	-2	Avisos	Adição (novo)	Relevante
60	-2	Avisos	Adição (novo)	Relevante
61	-2	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Relevante
62	-2	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
63	-1	Avisos	Adição (complementar)	Relevante
64	-1	Avisos	Remoção	Relevante
65	-1	Avisos	Remoção	Muito relevante
66	-1	Avisos	Adição (novo)	Muito relevante
67	-1	Interações medicamentosas	Modificação	Remoção
68	+3	Contraindicações	Adição (complementar)	Muito relevante
69	+3	Contraindicações	Adição (novo)	Muito relevante
70	+3	Contraindicações	Adição (complementar)	Muito relevante

71	+3	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
72	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
73	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
74	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
75	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
76	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
77	+3	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
78	+3	Avisos e Precauções	Modificação	Muito relevante
79	+3	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
80	+3	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
81	+3	Reações adversas	Adição (novo)	Relevante
82	+3	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
83	+3	Reações adversas	Remoção	Muito relevante
84	+3	Reações adversas	Remoção	Muito relevante
85	+3	Reações adversas	Modificação	Relevante
86	+3	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
87	+3	Reações adversas	Remoção	Muito relevante
88	+3	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
89	+3	Reações adversas	Adição (complementar)	Relevante
90	+3	Reações adversas	Remoção	Muito relevante
91	+3	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
92	+3	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
93	+3	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
94	+3	Interações medicamentosas	Remoção	Relevante

Tabela Nº 22 – Tabela de codificação da sinvastatina

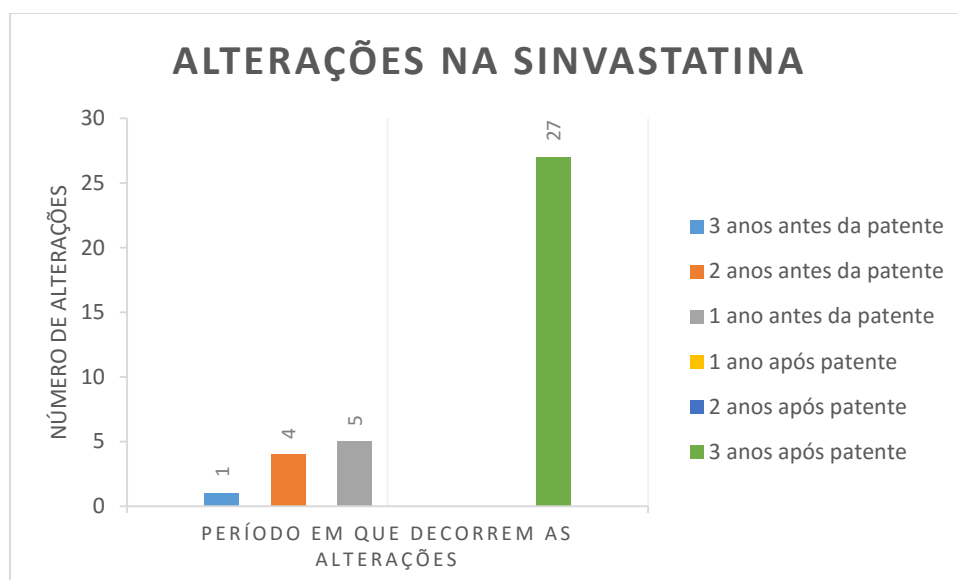


Gráfico 4 – Perfil temporal das alterações da sinvastatina

Lovastatina

Nome comercial	Laboratório	Aprovação da FDA	Expiração da patente	Prazo de análise RCMs	RCMs anteriores à patente	RCMs posteriores à patente
Mevacor®	Merck Sharp & Dohme	31/08/1987	17/12/2001 (2)	17/12/1998 a 17/12/2004	9 (ver tabela nº 3)	5 (ver tabela nº 3)

Tabela Nº 23 – Sistematização da informação da lovastatina

Infelizmente, no site da FDA não é possível aceder a todos os RCMs que se encontram publicados no prazo definido, tanto por indisponibilidade no site do documento com o RCM como também pelas modificações introduzidas não necessitarem de novo RCM (modificações no processo de fabrico, controlo de qualidade, entre outros). Assim sendo, apenas estão disponíveis para consulta no site Drugs@FDA os RCMs dos SNs 055, 062, 064, 069 e 071. No entanto, na submissão no Drugs@FDA no que toca ao RCM do SN 055, não é possível encontrar registo do RCM em questão, já que nesta submissão encontram-se sobretudo os dados referentes à avaliação do fármaco para uma nova indicação terapêutica. Assim sendo, a análise dos RCMs terá início com o RCM do SN 062.

Entre o RCM do SN 064 e o RCM do SN 062 bem como entre o RCM do SN 069 e o RCM do SN 064 não foram encontradas alterações.

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(1) <ul style="list-style-type: none"> Pediatric Use 	Introdução de informação clínica sobre a utilização do fármaco em idade pediátrica [alteração nº 95] (44,45)
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-comercialização	(1) <ul style="list-style-type: none"> Reações adversas do grupo pediátrico 	Perfil de reações adversas semelhante às reações adversas reportadas com o grupo placebo [alteração nº 96] (44,45)
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	-	-
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 24 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 067 e o RCM 069

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings)	(13) <ul style="list-style-type: none"> Myopathy/Rhabdomyolysis 	<p>Alteração da secção “Skeletal Muscle” para “Myopathy/Rhabdomyolysis” [alteração nº 97] (45,46)</p> <p>Adição de “tenderness” à definição de miopatia [alteração nº 98] (45,46)</p> <p>Adição de informação acerca de mortes em casos de lesão renal aguda por rabdomiólise e mioglobulinúria secundária [alteração nº 99] (45,46)</p> <p>Modificação de informação acerca do estudo EXCEL [alteração nº</p>

		<p>100] (45,46)</p> <p>Adição de informação sobre o risco de miopatia/rabdomiólise com a administração concomitante de verapamil e amiodarona [alteração nº 101] (45,46)</p> <p>Remoção da informação de que a lovastatina é metabolizada pelo CYP3A4 [alteração nº 102] (45,46)</p> <p>Adição de informação clínica sobre a administração concomitante de fármacos inibidores do CYP3A4 [alteração nº 103] (45,46)</p> <p>Adição da definição de dose de niacina com efeito hipolipidemiante [alteração nº 104] (45,46)</p> <p>Informação sobre a dosagem de lovastatina com administração concomitante de amiodarona ou verapamil [alteração nº 105] (45,46)</p> <p>Remoção de informação acerca de cuidados a ter na prescrição de outros fármacos em doentes que realizam sinvastatina [alteração nº 106] (45,46)</p> <p>Remoção de sugestão clínica acerca da menor probabilidade de miopatia com a administração concomitante de niacina em comparação com os fibratos [alteração nº 107] (45,46)</p>
Precauções (Precautions)	<p>(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Information for Patients (1) 	Adição de recomendações clínicas para o doente sobre a segurança do fármaco [alteração nº 108] (45,46)
Reações adversas (Adverse reactions) - reportadas na subsecção pós-	<p>(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Concomitant Therapy 	Adição de informação sobre a dose de lovastatina a partir do qual a sua administração concomitante com ciclosporina, gemfibrozil e outros

comercialização		fibratos é desaconselhada [alteração nº 109] (45,46)
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	(4) <ul style="list-style-type: none"> • Interactions with lipid-lowering drugs that can cause myopathy when given alone (2) • Amiodarone or verapamil • Other drug interactions 	<p>Alteração da secção “Gemfibrozil and other fibrates, lipid-lowering doses (≥ 1 g/day) of niacin (nicotinic acid)” para “Interactions with lipid-lowering drugs that can cause myopathy when given alone”, [alteração nº 110] (45,46)</p> <p>Remoção de informação sobre o efeito na farmacocinética do grupo dos fibratos e outros fármacos para a dislipidémia [alteração nº 111] (45,46)</p> <p>Adição de nova informação sobre interações medicamentosas entre lovastatina e amiodarona ou verapamil [alteração nº 112] (45,46)</p> <p>Remoção da informação sobre os efeitos do sumo de toranja [alteração nº 113] (45,46)</p>
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 25 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 071 e o RCM 067

Secções estudadas	Nº de alterações () e descrição da alteração	Observações
Contraindicações (Contraindications)	-	-
Avisos (Warnings) e Precauções (Precautions)	(6) <ul style="list-style-type: none"> • Myopathy/Rhabdomyolysis (5) • Liver Dysfunction (1) 	<p>Separação da subsecção “Lipid-lowering drugs that can cause myopathy when given alone” em duas subsecções: “Gemfibrozil, particularly with higher doses of lovastatin” e “Other lipid-</p>

		<p>lowering drugs (other fibrates or > 1g/day of niacin)” [alteração nº 114] (46,47)</p> <p>Remoção de informação acerca dos escassos benefícios da terapêutica múltipla com lovastatina e outros fármacos hipolipemiantes [alteração nº 115] (46,47)</p> <p>Criação de uma nova secção dedicada a “Cyclosporine or danazol, with higher doses of lovastatin” [alteração nº 116] (46,47)</p> <p>Adição de uma tabela de recomendações de prescrição [alteração nº 117] (46,47)</p> <p>Alteração das recomendações dos testes de função hepática a realizar antes da administração do fármaco [alteração nº 118] (46,47)</p>
Reações adversas (Adverse reactions)	-	-
Interações medicamentosas (Drug Interactions)	<p>(2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4 Interactions (1) • Cyclosporine or Danazol (1) 	<p>Adição da telitromicina e remoção da ciclosporina da lista de potentes inibidores do CYP3A4 [alteração nº 119] (46,47)</p> <p>Adição de uma subsecção dedicada aos efeitos associados à administração da ciclosporina e/ou do danazol com a lovastatina [alteração nº 120] (46,47)</p>
Sobredosagem (Overdosage)	-	-

Tabela Nº 26 – Sistematização das alterações encontradas entre o RCM 073 e o RCM 071

Nº	Período da	Localização da	Tipo de	Relevância da
----	------------	----------------	---------	---------------

alteração	alteração	alteração	alteração	alteração
95	+1	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
96	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
97	+1	Avisos	Modificação	Pouco relevante
98	+1	Avisos	Adição (complementar)	Relevante
99	+1	Avisos	Adição (novo)	Muito relevante
100	+1	Avisos	Modificação	Relevante
101	+1	Avisos	Adição (complementar)	Muito relevante
102	+1	Avisos	Remoção	Relevante
103	+1	Avisos	Adição (novo)	Muito relevante
104	+1	Avisos	Adição (novo)	Relevante
105	+1	Avisos	Adição (novo)	Muito relevante
106	+1	Avisos	Remoção	Muito relevante
107	+1	Avisos	Remoção	Relevante
108	+1	Precauções	Adição (novo)	Relevante
109	+1	Reações adversas	Adição (novo)	Muito relevante
110	+1	Interações medicamentosas	Modificação	Pouco relevante
111	+1	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
112	+1	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante
113	+1	Interações medicamentosas	Remoção	Muito relevante
114	+2	Avisos e Precauções	Modificação	Relevante
115	+2	Avisos e Precauções	Remoção	Muito relevante
116	+2	Avisos e Precauções	Adição (complementar)	Muito relevante
117	+2	Avisos e Precauções	Adição (novo)	Muito relevante
118	+2	Avisos e Precauções	Modificação	Muito relevante
119	+2	Interações	Modificação	Relevante

		medicamentosas		
120	+2	Interações medicamentosas	Adição (novo)	Muito relevante

Tabela Nº 27 – Tabela de codificação da lovastatina

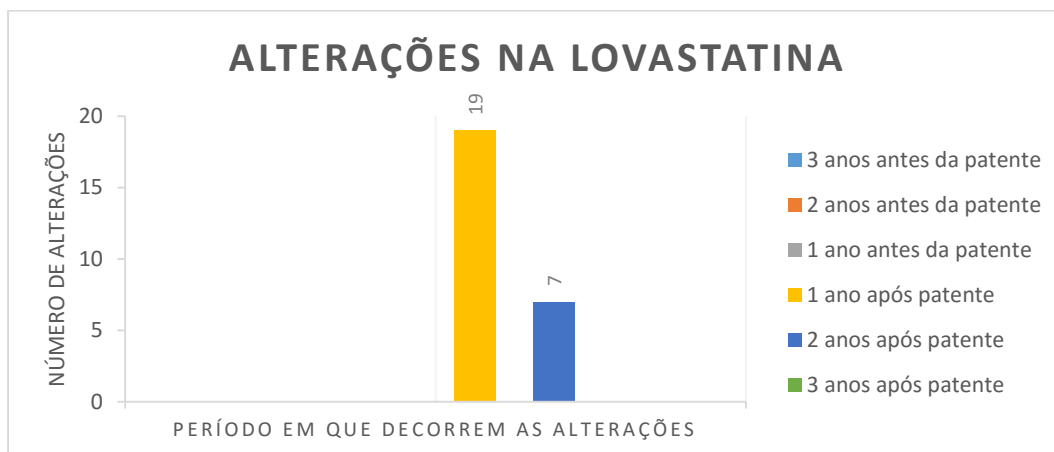


Gráfico 5 – Perfil temporal das alterações da lovastatina

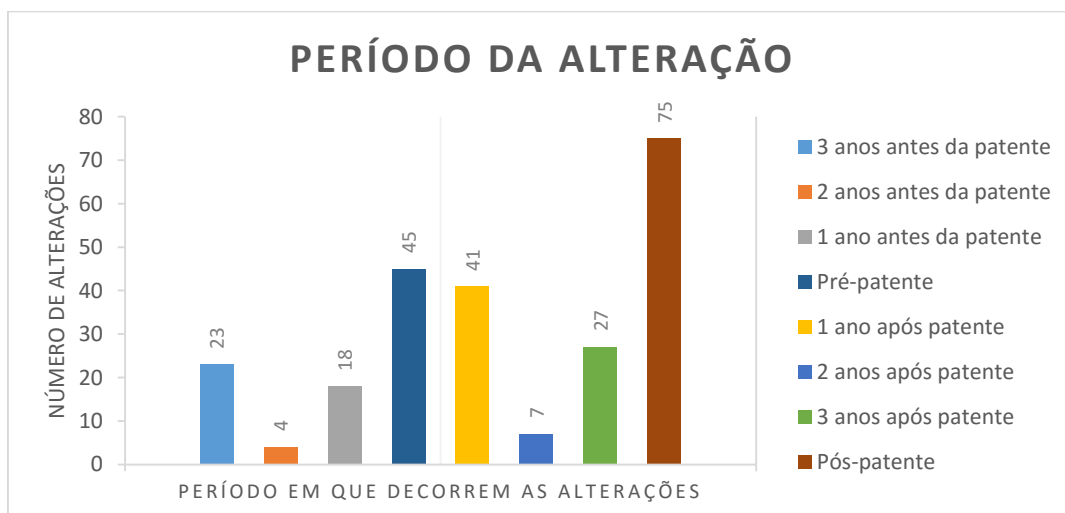


Gráfico 6 – Período temporal em que decorrem as alterações

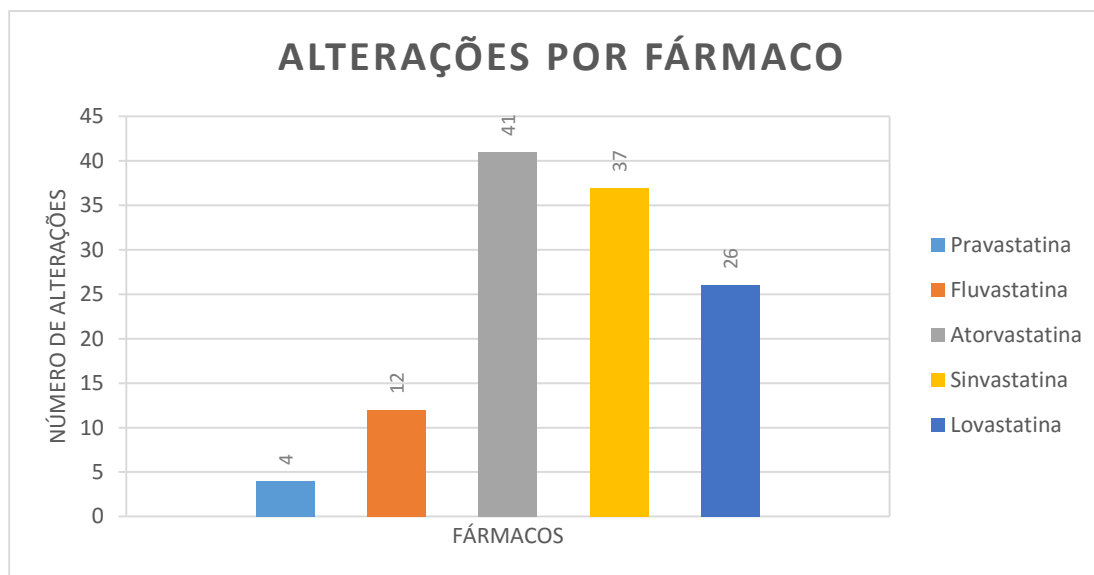


Gráfico 7 – Número de alterações por fármaco

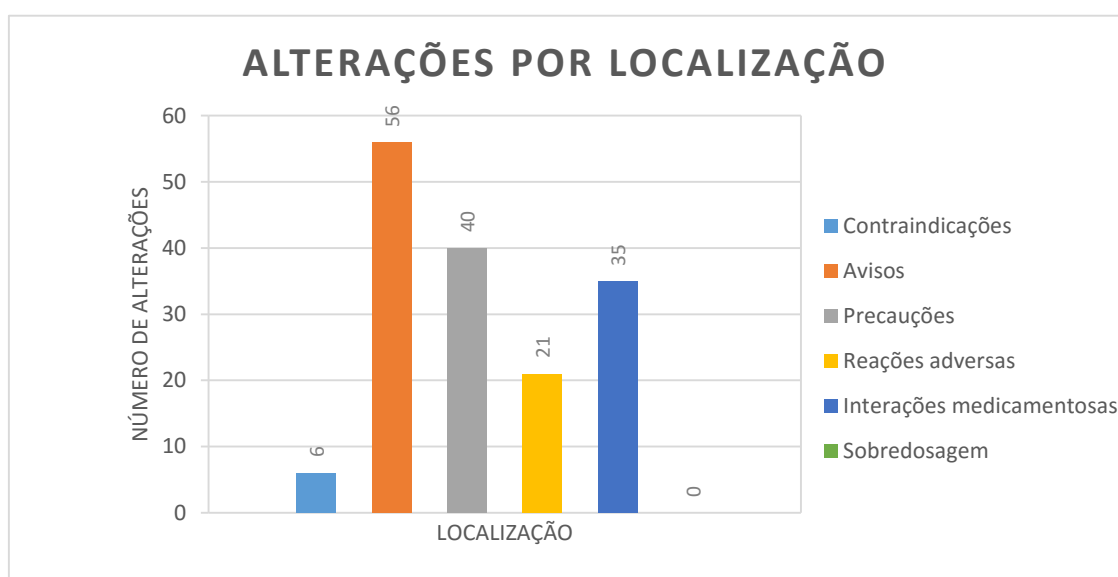


Gráfico 8 – Número de alterações por localização

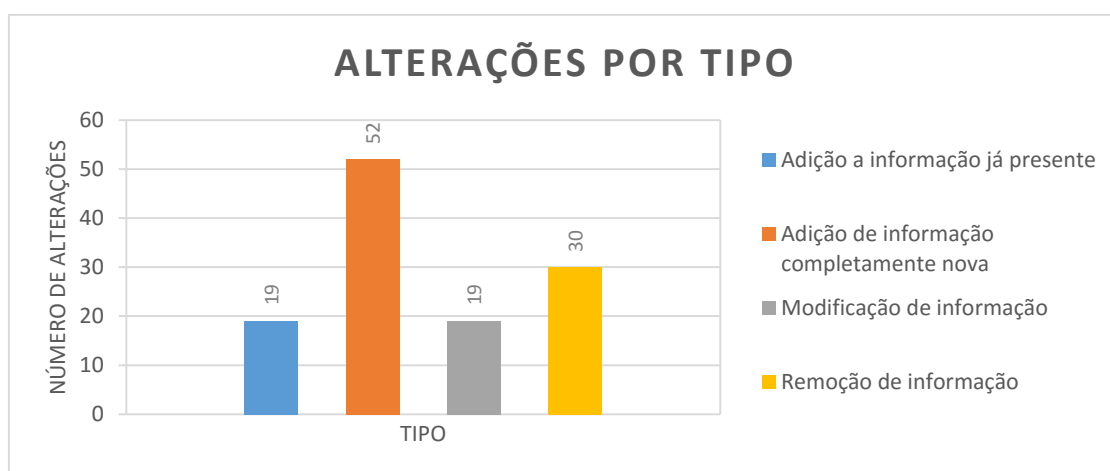


Gráfico 9 – Número de alterações por tipo

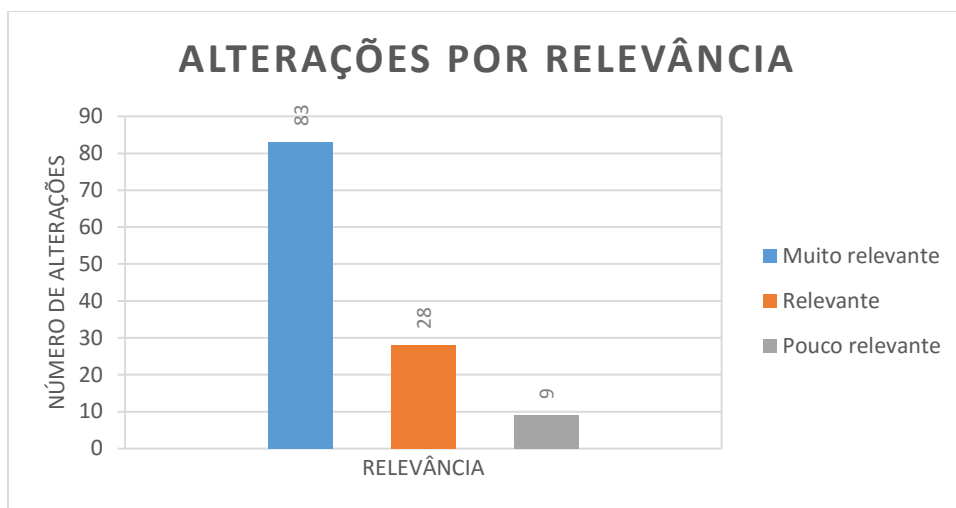


Gráfico 10 – Número de alterações por relevância

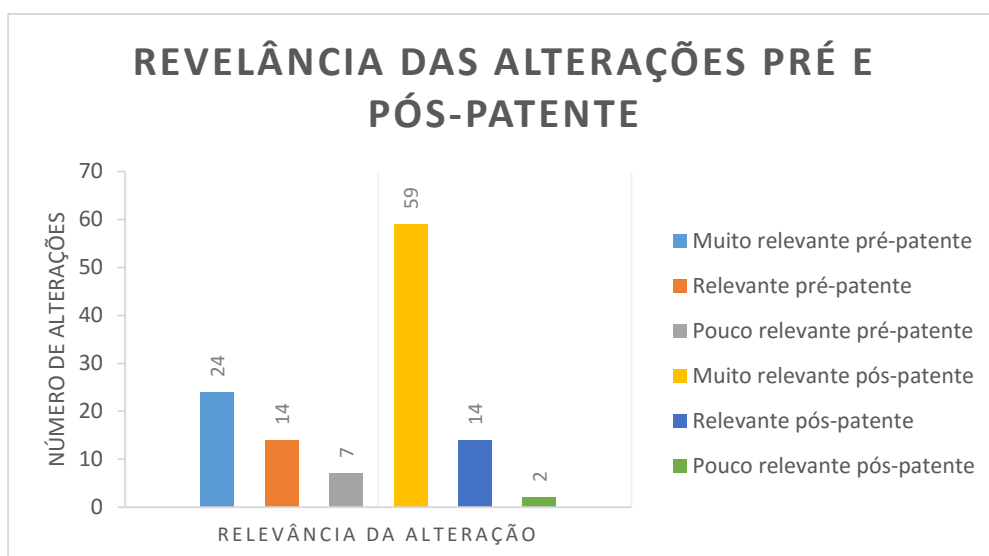


Gráfico 11 – Número de alterações por relevância e período temporal

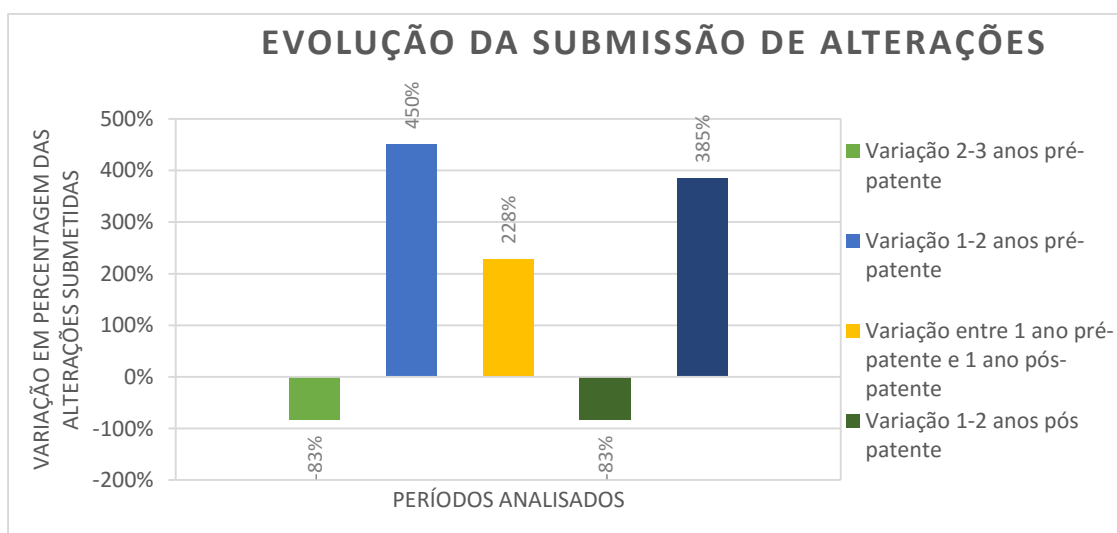


Gráfico 12 – Evolução da submissão de alterações por período temporal

Pravastatina		Fluvastatina		Atorvastatina		Sinvastatina		Lovastatina	
SN	Nº	SN	Nº	SN	Nº	SN	Nº	SN	Nº
054	0	042	0	057	0	065/6	0	062	0
058	3	046	10	056	22	067/8	1	064	0
060	1	048	2	060	15	070	4	069	0
				062/3	4	069	5	067	2
				064	0	074	0	071	19
						075	0	073	8
						076	23		

Tabela Nº 28 – Número de alterações por fármaco. Nº - número de alterações contabilizadas; SN – supplement number; linha vermelha representa a divisão entre pré-patente e pós-patente.

Discussão

Ao longo do período analisado, foram encontradas 120 alterações em 24 RCMs analisáveis. Nesta contabilização dos RCMs apenas foram considerados aqueles a que foi possível ter acesso, não se contabilizando as situações em que o acesso não foi possível pelo documento não se encontrar disponível no site da FDA, o que corresponde a uma média de 6,26 alterações por RCM [0,70-11,83; IC 95%]. No entanto, as alterações não disponíveis no site da FDA são alterações consideradas não relevantes para o profissional de saúde (por ex. modificação da morada do titular), pelo que a relevância para este estudo é mínima.

É possível verificar que ao compararmos o período pré-patente e o período pós-patente, foi neste último que existiram mais alterações (75 vs 45). Dentro do grupo pós-patente, é possível verificar que é no período temporal que decorre no primeiro ano após o fim da patente que se encontram mais alterações, 41 (34% das alterações), o que também acaba por ser o ano em que decorreram mais alterações em todo o período temporal. Este achado é interessante, uma vez que no ano imediatamente anterior apenas se registaram 18 alterações, o equivalente a cerca de 44% do número de alterações registadas no ano seguinte. Isto equivale a um crescimento de 239% do número de alterações de um ano para o outro. Embora estes dois anos não sejam aqueles em que existiram um maior diferencial (entre o penúltimo e último ano da patente e entre o 2º e 3º ano após a queda da patente há crescimentos superiores no número de alterações reportadas), estes dois anos são particularmente importantes, uma vez que são os dois anos que estão em relação mais próxima com o fim da patente e em que teoricamente estas submissões

poderão ter maior influência nas decisões de entrar no mercado farmacêutico como genérico.

No entanto, fazendo uma análise específica de fármaco a fármaco vemos que não existe um padrão comum a todos eles. A pravastatina, a fluvastatina e a atorvastatina apresentam um padrão de maior número de alterações submetidas no período pré-patente, embora na atorvastatina essa diferença seja residual (22 vs 19 alterações), sendo que as 22 alterações encontradas no período pré-patente na atorvastatina ocorrem no primeiro ano pré-patente, a cerca de 3 anos da data de expiração, ao invés das 19 alterações ao RCM que surgem no primeiro ano pós-patente. Nas restantes estatinas vigora o padrão de maior número de alterações submetidas no período pós-patente sendo que na lovastatina apenas se registaram alterações aos RCMs no período pós-patente.

O fármaco em que menos alterações se verificaram foi a pravastatina, com apenas 4 alterações, enquanto o fármaco em que se verificaram mais alterações foi a atorvastatina, com 41 alterações seguido da sinvastatina, com 37 alterações. Curiosamente, estas duas estatinas correspondem às duas estatinas com maior quota de mercado, sendo que em 2009 o Lipitor® (atorvastatina), Zocor® (sinvastatina) e o seu genérico dominavam cerca de 77% do mercado (48).

Naturalmente, os capítulos dos RCMs sujeitos a mais alterações foram os dos avisos e precauções, juntamente com as interações medicamentosas e reações adversas, já que são os capítulos que têm maior probabilidade de virem a sofrer alterações ao longo do tempo de vida de um fármaco.

Quanto à relevância das alterações, não é surpresa que 83 das 120 alterações sejam consideradas muito relevantes, já que o tipo e a importância das informações presentes nos RCMs praticamente obrigam a essa classificação por inerência. Ao comparar a relevância das alterações pré-patente e pós-patente, mesmo tendo em conta as diferenças entre o número de alterações submetidas pré e pós-patente, verificamos que o aumento de alterações reportadas no período após a patente foi praticamente feito à custa de alterações muito relevantes, mantendo-se o mesmo número de alterações relevantes e com uma diminuição do número de alterações pouco relevantes.

Embora haja um número de alterações considerável, se analisarmos o número de RCMs

submetidos pós-patente, que são os que têm maior potencial de interferir com as vendas dos medicamentos genéricos, já que em teoria nesse período já estariam em jogo pelo menos um medicamento genérico com a mesma substância ativa, vemos que estes andam entre 1 e 3 RCMs num espaço temporal de 3 anos, sendo que a lovastatina é o único fármaco com 3 RCMs submetidos. Tendo estes dados em conta, é difícil acreditar que, no máximo, a alteração de 3 RCMs num medicamento genérico no prazo de 3 anos porque o laboratório do medicamento de marca submeteu essas alterações ao RCM seja um fator com grande influência na decisão de comercializar um medicamento genérico ou que possa causar uma grande quebra comercial num medicamento genérico já presente no mercado. Se considerarmos que a grande maioria dos medicamentos genéricos nos EUA submete-se a um processo ANDA com exceção “paragraph IV”, sendo que o medicamento que garante primeiro essa aprovação por parte da FDA tem o direito a 6 meses de exclusividade. Tendo em conta que durante este período de exclusividade o medicamento genérico é colocado com um preço apenas ligeiramente abaixo do medicamento de marca (48), as possíveis contrapartidas comerciais que essa mesma alteração poderá provocar são ainda mais residuais. No entanto, se tivermos em conta o mercado no seu conjunto, podemos verificar que a submissão de alterações importantes de segurança aos RCMs poderá levar a que um conjunto de medicamentos com uma determinada substância ativa perca quota de mercado relativamente a outros medicamentos com outras substâncias ativas. Neste sentido, é interessante analisar o fenómeno que ocorreu com a lovastatina e sinvastatina, desenvolvidas pela Merck Sharp & Dohme. A lovastatina foi lançada em 1987, sendo a primeira estatina a ser lançada no mercado. Em 1991, a sinvastatina foi lançada no mercado, sendo que era um fármaco mais eficaz a baixar o colesterol. Logo após ter sido lançada a sinvastatina, a quota de mercado da lovastatina, que praticamente dominava o mercado apesar da concorrência da pravastatina, reduziu substancialmente, sendo lógico que a Merck Sharp & Dohme deliberadamente canibalizou a lovastatina em detrimento da sinvastatina. Não é assim de estranhar que no período de análise não tenham sido submetidas alterações aos RCMs no período pré-patente e que tenham sido submetidos 3 RCMs com um total de 22 alterações após a perda da patente, beneficiando assim a sinvastatina com estes novos problemas de segurança detetados com a lovastatina e ao mesmo tempo tentando impedir um possível crescimento na quota de mercado da lovastatina com a entrada dos medicamentos genéricos.

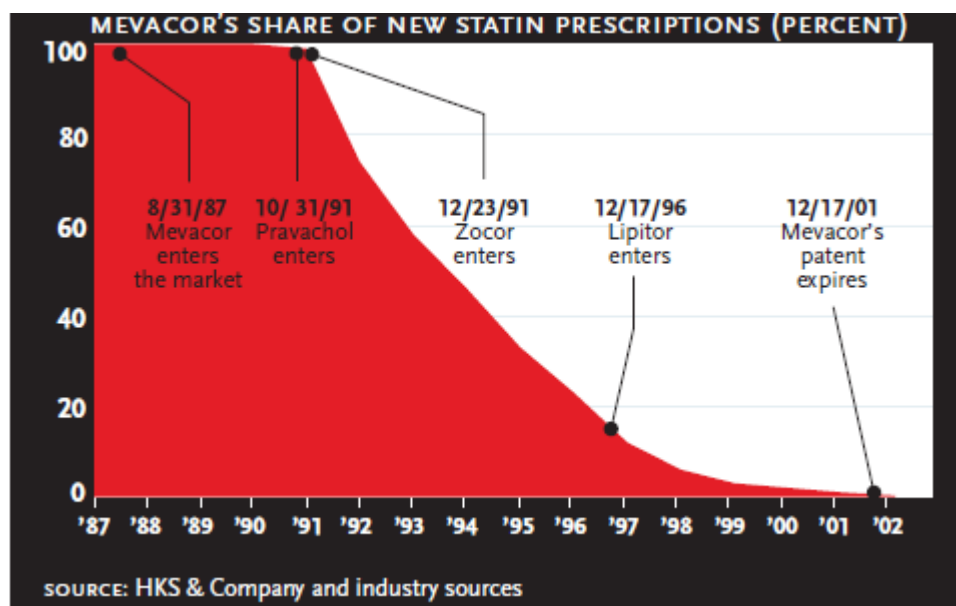


Figura Nº 1 – Quota de mercado do Mevacor e o efeito da entrada do Pravachol e Zocor no mercado (2).

Analisando os pedidos de aprovação para comercialização dos genéricos para os medicamentos em análise nesta investigação com os dados presentes no Drugs@FDA verificamos que foram introduzidos genéricos no mercado logo no dia de queda de patente em todas as estatinas, com exceção da pravastatina que teve um atraso de 4 dias na entrada do mercado.

Substância ativa	Data do fim de patente	Aprovação da FDA do 1º genérico	Nº de genéricos aprovados no 1º ano pós-patente	Nº de genéricos aprovados no 2º ano pós-patente	Nº de genéricos aprovados no 3º ano pós-patente	Nº de genéricos aprovados no total
Pravastatina	20/04/2006	24/04/2006	8	4	2	15
Fluvastatina	11/04/2012	11/04/2012	2	-	-	4
Atorvastatina	30/11/2011	30/11/2011	7	1	-	8
Sinvastatina	23/06/2006	23/06/2006	8	2	-	16
Lovastatina	17/12/2001	17/12/2001	7	-	-	10

Tabela Nº 29 – Genéricos aprovados nos primeiros 3 anos após a perda de patente

Assim sendo, e assumindo que este estudo apenas se propunha a realizar uma análise de conteúdos, pensa-se que a haver algum tipo de vantagem na submissão de alterações aos RCMs no prazo de término da patente, esta será sobretudo na vantagem comercial que as marcas

podem criar ao “esconder” certas situações de segurança adversas que poderiam limitar a sua venda e penetração no mercado. Para além do mais, este tipo de conclusão apenas é possível retirar-se de situações em que haja uma investigação por entidades regulamentares às instalações e comunicações internas das companhias, como os casos paradigmáticos já referidos na introdução desta análise (por exemplo o caso da Vioxx®).

Atualmente sabe-se que nos casos em que o medicamento original tem bastante mercado, as companhias farmacêuticas costumam lançar os seus medicamentos genéricos no mercado no dia em que a patente do fármaco termina (1,49–51). Aliás, e segundo o que foi focado na introdução deste estudo, a absorção dos genéricos da quota de mercado do fármaco original é extremamente rápida e eficaz, especialmente com medicamentos dispendiosos como comprova o exemplo do Prozac® (1,13,49). No entanto, comercialização nem sempre é sinónima de tomada válida de quota de mercado, pois esta depende também da capacidade comercial do novo genérico de penetrar no mercado. O facto de isto se verificar na grande maioria dos casos é em parte explicativo do esforço que muitas companhias investem no desenvolvimento de estratégias de prolongamento da patente, quer pela tentativa de garantia de mais 6 meses de exclusividade da patente após o prazo de término da patente por alargar a utilização do fármaco à idade pediátrica ou de outras ainda mais agressivas, como algumas utilizadas pelo Lipitor® (atorvastatina), como lançamento de cartões de copagamento de 4 dólares com a compra do Lipitor® e que tinham validade superior ao tempo da data da perda da patente, bem como planos com farmácias que garantiam entregas gratuitas em casa das caixas de Lipitor® aos doentes (48). Para além do mais, a Pfizer celebrou na altura um acordo com a primeira companhia farmacêutica que produziu um genérico da atorvastatina, a Ranbaxy®, com o prorrogar da data de fim de patente de Junho para Novembro de 2011 (48).

Também é necessário ter em conta a especificidade do mercado do medicamento nos EUA, o que poderia fazer com que com a política atrás enunciada, as companhias com fármacos genéricos que ponderassem entrar no mercado mais tarde acabassem por desistir de entrar. Utilizando os dados que se apuraram com a evolução dos preços com a entrada do genérico sinvastatina no mercado norte-americano, aos 6 meses pós-patente, o preço da sinvastatina era de cerca de 81% do valor do Zocor® (sinvastatina) e aos 12 meses era de 40% (48). Se tivermos em conta o ANDA e os 180 dias de exclusividade, apenas a primeira companhia a lançar genérico acaba por estar numa posição forte, sendo que as restantes, com a dispersão de fármacos genéricos em competição no mercado não têm um forte incentivo financeiro na

comercialização, mais ainda se supusermos que a companhia mãe realiza várias alterações, diminuindo ainda mais a margem de lucro da companhia com fármaco genérico.

É necessário realçar as limitações e debilidades existentes neste estudo. Um dos principais pontos deve-se ao alcance do estudo. Este trabalho tem como objetivo definido a realização de uma análise de conteúdos de forma a avaliar o número e o tipo de alterações existentes nos RCMs do grupo farmacológico definido para o estudo num prazo temporal pré-estabelecido, embora o que realmente motivou esta pesquisa tenha sido tentar perceber se o número, o tipo e o *timing* em que as alterações são colocadas poderiam fazer parte da estratégia de vendas do medicamento e da estratégia global da companhia, levando a uma modificação da quota de mercado dos medicamentos, incluindo dos genéricos.

No entanto, existem alguns problemas no tipo de conclusão que se pode retirar dessa hipotética modificação. Primeiro, nem todos os grupos farmacológicos são iguais e, por isso, um padrão semelhante no que toca às alterações reportadas em dois grupos farmacológicos distintos não é suficiente para determinar a existência de uma tendência. O tipo de doença que esses fármacos tentam controlar, o número de doentes que podem abranger, o perfil de segurança associado ao fármaco, a equivalência terapêutica que os constituintes desse mesmo grupo farmacológico possam ter, o prazo temporal dos fármacos que se comparam, a sua posição relativa dentro das escolhas terapêuticas existentes consideradas de primeira linha em determinada patologia são algumas das muitas considerações a ter em conta nesta análise e que influenciam claramente a maneira como os dados deverão ser analisados, principalmente na perspetiva comercial e financeira que foi apresentada na introdução desta tese. Não é possível comparar os dados de um grupo farmacológico para uma patologia rara com os dados de um grupo farmacológico para uma patologia que tem uma prevalência de 20 ou 30% da população. Um fármaco para uma patologia rara tem um número de expostos de poucos milhares-ano, enquanto um fármaco para uma patologia bastante frequente tem um número de expostos de várias centenas de milhões-ano. O mesmo se passa quando comparamos um fármaco que tem um perfil de reações adversas e interações medicamentosas que inspira muita precaução e que é uma opção terapêutica de fim de linha com um fármaco sem reações adversas de maior, considerado seguro para a esmagadora maioria dos doentes e que seja considerado como a terapêutica de primeira linha no tratamento da patologia. É lógico que haja um estímulo competitivo muito maior para estes grupos farmacológicos seguros que são utilizados por um grande número de doentes. Normalmente, estes “fármacos ideais” (para as companhias farmacêuticas) têm uma

concorrência feroz no mercado e essa competitividade pode levar a que se seja “criativo” nos meios utilizados para ganhar o mínimo de vantagem possível em relação à concorrência.

Segundo, mesmo que em grupos farmacológicos de características semelhantes se encontre essa tendência, é certo que apenas seria possível afirmar que essa determinada tendência no reportar de alterações aos RCMs no período próximo ao do término da patente com objetivos puramente comerciais tendo por base documentos internos das companhias farmacêuticas, uma vez que esta submissão das alterações de forma planeada e protelada para um determinado período do tempo comercial do fármaco em vez de serem submetidas as alterações no momento em que foram detetadas pela companhia farmacêutica iria violar os regulamentos vigentes na regulação das alterações ao RCM por motivos de segurança. Apesar da afirmação de que há atraso de veiculação de informação até à perda de patente poder ser violenta, há dados públicos (falsificação de números de estudos, pressões sobre investigações e viés de publicação, ocultação de informação de segurança) que suportam esta ocorrência com vários produtos; e os dados que obtivemos mostram que há uma clara diferença nas alterações ao RCM antes e depois da perda de patente. Assumindo que os titulares, no momento da perda de patente reduzem significativamente a equipa que trabalha o produto, é ainda mais relevante que com a equipa reduzida seja produzida mais informação de segurança relevante para o produto e perfil benefício/risco neste período do que no período de patente.

A principal limitação metodológica prende-se com o facto de se estar a analisar várias moléculas com introduções no mercado em anos diferentes. Isto poderá implicar que na altura em que foi lançada a primeira molécula no mercado não houvesse uma tão adequada atenção à deteção de sinais de alerta como num período mais recente, em que as exigências de segurança sejam já muito maiores. Para além do mais, ao se comparar os mesmos períodos (pré e pós-patente) em fármacos com um desfasamento de alguns anos, poder-se-á verificar a descoberta de novos eventos adversos de segurança que poderão ser comuns a todo o grupo farmacológico, mas em que essa alteração apenas se veja refletida nesta análise num RCM de um único fármaco por coincidência entre o período de análise e o momento da descoberta deste evento adverso de segurança transversal a todo o grupo farmacológico. Este fenómeno pode-se verificar na deteção do efeito que as estatinas têm na elevação da HbA1c. Esta alteração foi encontrada em 2012, o que se fez refletir na análise ao Lipitor® e Lescol®, que partilham praticamente o mesmo período de análise, ao ponto de os RCMs que fazem pela primeira vez referência a este aumento da HbA1c terem sido submetidos no mesmo dia em ambos os

medicamentos.

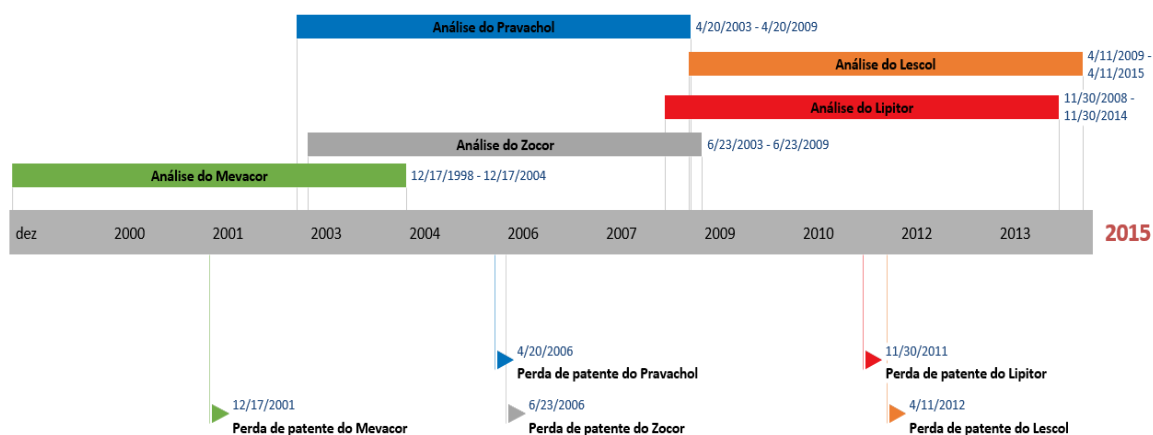


Figura Nº 2 – *Timeline* dos medicamentos em análise

Apesar da importância das estatinas, estas tiveram apenas 2 novos medicamentos entrados no mercado com comercialização persistente nos últimos 10 anos, e de titulares concorrentes aos que se encontravam no mercado. Será interessante executar o mesmo exercício em grupos com novos medicamentos emergentes (como é o caso dos anticoagulantes), e perceber se há modificação do padrão aqui identificado.

A análise da segurança tem sempre componentes subjetivos. Um aspeto particular da classificação das alterações encontra-se na classificação da relevância das alterações, já que é natural a sobreavaliação na medicina e no próprio comportamento humano, já que lidamos de maneiras diferentes com o excesso e com o défice no nosso raciocínio. Tal como Atul Gawande refere no seu artigo “Overkill” (52), temos sempre mais receio de não termos feito o que deveríamos do que daquilo que fizemos a mais do que era suposto. Este trabalho não é exceção nesse aspeto da tendência para a sobreavaliação humana, sendo também agravado pelas características subjetivas da análise efetuada. O aspeto mais suscetível a este enviesamento era a classificação da relevância das alterações. Uma situação onde esta dúvida na sobreavaliação esteve presente foi na interpretação da relevância das novas informações sobre a gravidez e lactação, já que as adições de informação continham informação importante acerca do metabolismo dos lípidos durante a gravidez, mas não alteravam de forma significativa a atitude clínica na abordagem de uma grávida com dislipidemia. Outra situação onde se verificava o receio de se estar a sobreavaliar a relevância das alterações foi nos controlos sanguíneos das transaminases pré e pós-tratamento com as estatinas, já que eram modificações importantes nas

recomendações clínicas, mas onde o racional clínico de que as estatinas podem provocar aumentos das provas hepáticas nunca se altera, variando apenas o momento em que o doente deverá realizar este controlo analítico.

Em suma, esta é uma área muito específica da regulamentação do mercado do medicamento e na qual existem lacunas na investigação e evidência adquiridas. Numa área tão delicada como a do medicamento - tanto pelos efeitos que podem provocar nos milhares de milhões de indivíduos expostos como pelos valores em jogo neste tipo de mercado deveriam haver mais esforços no sentido de estudar a interação das companhias com os reguladores, e a alteração de RCMs em período de extinção de patente e das táticas utilizadas pelas companhias farmacêuticas no atraso da divulgação de reações adversas é apenas uma pequena área da segurança do medicamento.

Bibliografia

1. Mehl AB. The Hatch-Waxman Act and market exclusivity for generic manufacturers: An entitlement or an incentive. *Chic Kent Law Rev.* 2006;81(2):649–78.
2. Conaway G. Too much of a good thing can be bad. 2003;(1):10–8.
3. FDA. Small Business Assistance: 180-Day Generic Drug Exclusivity [Internet]. CDER Small Business Assistance: 180-Day Generic Drug Exclusivity. 2016 [cited 2016 Apr 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm069964.htm>
4. FDA. Small Business Assistance: New 180-Day Generic Drug Exclusivity Regulations [Internet]. CDER Small Business Assistance. 2016 [cited 2016 Apr 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/ucm069970.htm>
5. Parry Ahsford Publications. Paragraph Four Explained [Internet]. The Paragraph Four Report. 2012 [cited 2016 Apr 2]. Available from: <http://www.paragraphfour.com/explained/process.html>
6. Holm P, Nørgaard JV. Non-Patent Exclusivity Strategies for pharmaceuticals. HØIBERG A/S. 2015.

7. FDA. Facts about Generic Drugs [Internet]. Drugs. 2015 [cited 2016 Apr 6]. Available from:
http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm#_ftn1
8. Ledford H. Blockbuster drug bows out. *Nature* [Internet]. 2011;480(7375):16–7. Available from: <http://www.nature.com/news/blockbuster-drug-bows-out-1.9495>
9. Crouch D. Patent Woes Threaten Drug Firms [Internet]. *Patentlyo*. 2011 [cited 2016 Jan 30]. Available from: http://patentlyo.com/patent/2011/03/patent-woes-threaten-drug-firms.html?utm_target=/feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed:+PatentlyO+%28Dennis+Crouch%27s+Patently-O%29&utm_content=Google+Reader
10. Wilson D. Drug Firms Face Billions in Losses in '11 as Patents End [Internet]. *The New York Times*. 2011 [cited 2016 Jan 30]. Available from:
<http://www.nytimes.com/2011/03/07/business/07drug.html?pagewanted=all>
11. Dimasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation : new estimates of drug development costs. 2003;22:151–85.
12. Bhat VN. Patent term extension strategies in the pharmaceutical industry. 2005;6:109–22.
13. Tuttle E, Parece A, Hector A. Your Patent is About to Expire: What Now? [Internet]. *Pharmaceutical Executive*. 2004 [cited 2016 Jan 8]. Available from:
<http://www.pharmexec.com/your-patent-about-expire-what-now?id=&pageID=1&sk=&date=>
14. Ma P, Marinovic I, Karaca-Mandic P. Drug Manufacturers' Delayed Disclosure of Serious and Unexpected Adverse Events to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1565–6.
15. Adverse effect reporting: pharmaceutical companies can't be trusted. *Prescrire Int* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Apr 10];24(165):256. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688890>
16. Morgenson G. Questcor Reveals Adverse Events Data for Acthar for First Time [Internet]. *The New York Times*. 2014 [cited 2016 Apr 8]. Available from:
<http://www.nytimes.com/2014/07/11/business/questcor-reveals-adverse-events-data-for-acthar-for-first-time.html>
17. Heavey S. FDA warns Pfizer for not reporting side effects [Internet]. *Reuters*. 2010 [cited 2016 Apr 8]. Available from: <http://www.reuters.com/article/us-pfizer-fda>

idUSTRE6586PE20100610

18. Clune M, Steinzor R. The Hidden Lesson of the Vioxx Fiasco: Reviving a Hollow FDA [Internet]. The Center for Progressive Reform. 2005. Available from: http://www.progressivereform.org/articles/Vioxx_514.pdf
19. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement [Internet]. The New York Times. 2012 [cited 2016 Apr 8]. Available from: http://www.nytimes.com/2012/07/03/business/glaxosmithkline-agrees-to-pay-3-billion-in-fraud-settlement.html?pagewanted=all&_r=1
20. FDA. Guidance for Industry Safety Labeling Changes — Implementation of Guidance for Industry Safety Labeling Changes — Implementation of Section 505(o)(4) of the FD&C Act. 2013.
21. FDA. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. Final rule. Federal register. 2006. p. 3921–97.
22. GBI Research. Generic Statins to Slash Global Market Value by 2018 [Internet]. Press Releases. 2013 [cited 2016 Mar 20]. Available from: <http://www.gbiresearch.com/media-center/press-releases/generic-statins-to-slash-global-market-value-by-2018>
23. Associated Press. Lipitor becomes world’s top-selling drug [Internet]. Crain’s New York. 2011 [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.craigslist.com/article/20111228/HEALTH_CARE/111229902/lipitor-becomes-worlds-top-selling-drug
24. FDA. FDA Approves First Generic Pravastatin [Internet]. News & Events. 2013 [cited 2015 Aug 25]. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2006/ucm108644.htm>
25. FDA. Pravachol ® [Internet]. Drugs@FDA. 2003 [cited 2015 Aug 17]. p. 1–35. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/19898slr054_pravachol_lbl.pdf
26. FDA. Pravachol ® [Internet]. Drugs@FDA. 2005 [cited 2015 Aug 17]. p. 1–33. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019898s058lbl.pdf
27. FDA. Pravachol ® [Internet]. Drugs@FDA. 2007 [cited 2015 Aug 17]. p. 1–33. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019898s060lbl.pdf

28. Howard L. Fluvastatin and Atorvastatin: A comparison of patent protection (Part 1). *J Generic Med* [Internet]. 2007;4(4):302–5. Available from:
<http://jgm.sagepub.com/lookup/doi/10.1057/palgrave.jgm.4950078>
29. FDA. Lescol ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2011 [cited 2015 Aug 20]. p. 22. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020261s042,021192s016lbl.pdf
30. FDA. Lescol ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2012 [cited 2015 Aug 20]. p. 21. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020261s046lbl.pdf
31. FDA. Lescol ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2012 [cited 2015 Aug 20]. p. 21. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020261s048,021192s021lbl.pdf
32. CNN. Lipitor loses patent, goes generic [Internet]. *Health*. 2011 [cited 2015 Aug 21]. Available from: <http://edition.cnn.com/2011/11/30/health/lipitor-generic/index.html>
33. FDA. Lipitor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2009 [cited 2015 Oct 28]. p. 23. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s057lbl.pdf
34. FDA. Lipitor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2009. p. 23. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s056lbl.pdf
35. FDA. Lipitor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2012 [cited 2015 Oct 25]. p. 24. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020702Orig1s060lbl.pdf
36. FDA. Lipitor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2012 [cited 2015 Oct 25]. p. 24. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020702s062s063lbl.pdf
37. Berenson A. Merck Loses Protection for Patent on Zocor [Internet]. *The New York Times*. 2006 [cited 2015 Nov 28]. Available from:
<http://www.nytimes.com/2006/06/23/business/23statin.html>
38. FDA. Zocor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2003 [cited 2015 Nov 28]. p. 1–19. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/19766slr065,066_simvastatin_lbl.pdf
39. FDA. Zocor ® [Internet]. *Drugs@FDA*. 2004 [cited 2015 Nov 28]. p. 1–19. Available from:

- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/19766slr067,068_zocor_lbl.pdf
40. FDA. Zocor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2005 [cited 2015 Nov 29]. p. 1–19. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019766s070lbl.pdf
 41. FDA. Zocor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2005 [cited 2015 Nov 29]. p. 1–19. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/019766s069lbl.pdf
 42. FDA. Zocor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2007 [cited 2015 Dec 7]. p. 1–19. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019766s075lbl.pdf
 43. FDA. Zocor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2008 [cited 2015 Dec 7]. p. 1–22. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019766s076lbl.pdf
 44. FDA. Mevacor ®. Drugs@FDA. 2001. p. 1–15.
 45. FDA. Mevacor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2002 [cited 2015 Oct 23]. p. 1–17. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/19643s067lbl.pdf
 46. FDA. Mevacor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2002 [cited 2015 Oct 23]. p. 1–17. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/19643s71lbl.pdf
 47. FDA. Mevacor ® [Internet]. Drugs@FDA. 2003 [cited 2015 Oct 23]. p. 1–29. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/019643_S073_MEVACOR_TABLETS_AP.pdf
 48. Jackevicius CA, Chou MM, Ross JS, Shah ND, Krumholz HM. Generic Atorvastatin and Health Care Costs. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 19 [cited 2016 Apr 19];366(3):201–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1113112>
 49. Harris G, Slater J. Bitter Pill: “Branded Generics” Eat Into Drug Makers’ Profits [Internet]. *The Wall Street Journal*. 2003. Available from: <http://www.wsj.com/articles/SB10505264915494100>
 50. Kappe E. Pharmaceutical Lifecycle Extension Strategies. In: *International Series in Quantitative Marketing*. 2014. p. 225–54.
 51. Hemphill CS, Sampat BN. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *J Health Econ*. 2012;31(2):327–39.
 52. Gawande A. Overkill [Internet]. *The New Yorker*. 2015 [cited 2016 Apr 19]. p. Annals of Health Care. Available from:

<http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/11/overkill-atul-gawande>